

Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde

Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. P. Kroll

des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps – Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Auswirkung der Vitrektomie beim primär Makulagesunden auf die
Entwicklung einer Altersbezogenen Makuladegeneration (AMD)**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg
vorgelegt von

Arne Neugebauer aus Marburg

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 19.05.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Kroll

1. Korreferent: Prof. Dr. Aumüller

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract.....	6
1.1. Kurzfassung	6
1.2. Summary.....	8
2. Einleitung.....	10
2.1. Die Anatomie des Auges und der Retina	10
2.2. Der Aufbau der Netzhaut.....	12
2.3. Die Altersbezogene Makuladegeneration (AMD).....	13
2.3.1. Prävalenz der AMD	14
2.3.2. Risikofaktoren.....	14
2.3.3. Pathogenese	15
2.3.4. Stadieneinteilung	16
2.3.5. Symptome.....	18
2.3.6. Klinische Untersuchung	18
2.3.7. Therapie.....	19
2.4. Pars Plana Vitrektomie	21
2.5. Fragestellung / Ziel dieser Arbeit	22
3. Patienten und Methoden	23
3.1. Patienten.....	23
3.1.1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	23
3.2. Methoden	24
3.2.1. Einbestellung und Untersuchung der Patienten.....	24
3.2.2. Anamnese.....	24
3.2.3. Visusbestimmung	24
3.2.4. Amslergitter.....	25
3.2.5. Messung des Augeninnendruckes.....	26
3.2.6. Optische – Kohärenz – Tomographie (OCT)	26
3.2.7. Fluoreszenz – Angiographie (FAG)	28
3.2.8. Ultraschalluntersuchung	30
3.2.9. Methode der Literatursuche	31
4. Ergebnisse	32

4.1.	Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten.....	32
4.2.	Diagnoseverteilung	33
4.3.	Visuswerte	34
4.4.	Linsenstatus	35
4.5.	Glaskörperstatus	36
4.6.	AMD - Status	40
4.7.	Übersichtstabelle klinische Daten aller Patienten	46
5.	Diskussion.....	47
5.1.	Alters und Geschlechtsverteilung	47
5.2.	Visusverlauf	49
5.3.	Linsenstatus	49
5.4.	Glaskörperstatus	51
5.5.	AMD Status	52
5.5.1.	Ergebnis dieser Studie.....	52
5.5.2.	Pathomechanismus der unvollständigen Glaskörperablösung	52
5.5.3.	Unvollständige Glaskörperabhebung und andere	53
	Augenerkrankungen.....	53
5.5.4.	Unvollständige Glaskörperabhebung und AMD	56
6.	Zusammenfassung und praktische Schlussfolgerung	66
6.1.	Zusammenfassung	66
6.2.	Ausblick auf neue Therapieverfahren	67
7.	Danksagung.....	68
8.	Literaturangaben	69

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbezogene Makuladegeneration auch: Altersabhängige Makuladegeneration
GA	Geographische Atrophie
CNV	Choroideale Neovaskularisation
RPE	Retinales Pigmentepithelium
GK	Glaskörper
ZNS	Zentrales Nervensystem
OCT	Optische – Kohärenz - Tomographie
FAG	Fluoreszenz - Angiographie
PPV	Pars – Plana – Vitrektomie
IOL	Intraokularlinse
PDT	Photodynamische Therapie
VEGF	vascular endothelial growth factor (pro - angiogenetisches Wachstumshormon)
PVD	posterior vitreous detachment (hintere Glaskörperabhebung)
APVD	anomalous posterior vitreous detachment (“anormale” unvollständige hintere Glaskörperabhebung)
ILM	inner limiting membrane
PED	pigment epithelium detachment (Pigmentepithelabhebung)

1. Abstract

1.1. Kurzfassung

Ziel:

Ziel der Studie ist es, die Auswirkungen der Zugkräfte festzustellen, welche der Glaskörper auf die Makula ausübt. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung einer Altersbezogenen Makuladegeneration (AMD) im Zusammenhang mit verbleibenden Anheftungen des Glaskörpers an der Makula gerichtet.

Design:

Retrospektive Fallstudie

Methoden:

In dieser Studie wurden insgesamt 42 Augen von 21 Patienten untersucht. Eine Pars Plana Vitrektomie musste auf einem Auge vor mindestens 8 Jahren vorgenommen worden sein, der gegenseitige Glaskörper musste noch vorhanden sein. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation älter als 50 Jahre und zu diesem Zeitpunkt makulagesund.

Die Patienten hatten bei der Nachuntersuchung ein durchschnittliches Alter von 73,6 Jahren.

Mittels binokularer Spaltlampenuntersuchung, OCT und Ultraschall wurde das nicht vitrektomierte Auge auf Vorliegen einer vollständigen oder unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung hin untersucht.

Beide Augen wurden anschließend einer Fluoreszenz -Angiographie (FAG) unterzogen, um mögliche Entwicklungsstadien einer AMD besser beurteilen zu können.

Ergebnisse:

In 0 von 21 Augen (0%), in denen der Glaskörper entfernt worden war, zeigte sich eine AMD.

In 5 von 21 Augen (23,8%), in denen sich der Glaskörper noch befand, zeigten sich die Anzeichen einer AMD sowohl in der Spaltlampenuntersuchung als auch in der FAG.

In diesen 21 Augen wurde in 5 Fällen eine unvollständige Abhebung des hinteren Glaskörpers gefunden, in 16 Fällen war er vollständig abgehoben.

In 5 von 5 Augen (100%) mit Anzeichen einer AMD zeigten das OCT sowie der Ultraschall eine unvollständige Abhebung des hinteren Glaskörpers mit partieller Anheftung an der Makula.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass in den 37 Augen, in welchen der Glaskörper vollständig abgehoben war oder fehlte, keine AMD auftrat.

In den 5 Augen, in denen der Glaskörper noch partiell anlag, waren in allen fünf Fällen Anzeichen einer frühen AMD zu sehen.

Schlussfolgerung:

In dieser Studie wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung und der frühen Form einer AMD nachgewiesen, wobei der genaue Mechanismus unklar bleibt. Diskutiert werden hier die Auswirkungen von chronischen Entzündungen der Makula, chronischem oxidativen und mechanischem Stress durch vitreoretinale Zugkräfte und der daraus resultierenden Produktion von Gefäßwachstumsfaktoren (VEGF).

Als alleinige Ursache einer AMD ist dies sicherlich nicht anzusehen, doch scheint die unvollständige Abhebung des hinteren Glaskörpers ein Risikofaktor in der Entstehung einer AMD zu sein.

Der Nutzen einer Vitrektomie bezogen auf die Entwicklung einer AMD sowie der Mechanismus der Entstehung einer AMD in einem Auge mit unvollständig abgehobenem Glaskörper sollte in späteren Studien weiter untersucht werden.

1.2. Summary

Purpose:

This study analyses the consequences of vitreoretinal traction on the macula, and in particular the impact of a vitrectomy on the development of the age-related macular degeneration (AMD).

Design:

Retrospective case study

Methods:

In total, 42 eyes of 21 subjects were examined. The vitreous body of one eye must have been removed by vitrectomy at least 8 years ago. At that point in time the patients had to be at least 50 years old, with a healthy vitreous body of the other eye, and a healthy macula in both eyes.

In the follow-up examination the patients had an average age of 73.6 years.

First, the eyes where the vitreous body was still present were examined with regard to AMD using an optical coherence tomography (OCT) scan, B-scan ultrasonography, and a binocular slit-lamp.

Second, both eyes were examined with fluorescence angiography (FAG) in order to better evaluate the potential development stage of an AMD.

Results:

In 0 of 21 eyes (0%) without a vitreous body, there were signs for an early AMD.

In 5 of 21 eyes (23,8%) with a vitreous body, we found changes caused by AMD in the FAG and slit-lamp examinations.

In these 21 Eyes, there were 5 eyes with persistent attachment of the posterior vitreous cortex to the macula, and 16 eyes with complete posterior vitreous detachment.

In 5 of 5 eyes (100%) with signs of an early AMD the OCT and B-scan ultrasonography both showed persistent attachment of the posterior vitreous cortex to the macula.

Conclusion:

We have shown a positive relationship between a persistent attachment of the posterior vitreous cortex to the macula and an early AMD. Yet, the precise mechanism of this relationship remains unclear. The role of chronic low-grade inflammation, chronic oxidative and mechanical stress via vitreoretinal traction and the resulting production of vascular endothelial growth factors (VEGF) are discussed.

Persistent attachments can definitely not be seen as the only reason for the development of an AMD, but they are likely to be another risk factor.

Further studies are needed to evaluate the benefit of a vitrectomy with regard to the development of an AMD, and to study the precise mechanism of the development of an AMD in eyes with persistent attachments of the posterior vitreous cortex to the macula.

2. Einleitung

2.1. Die Anatomie des Auges und der Retina

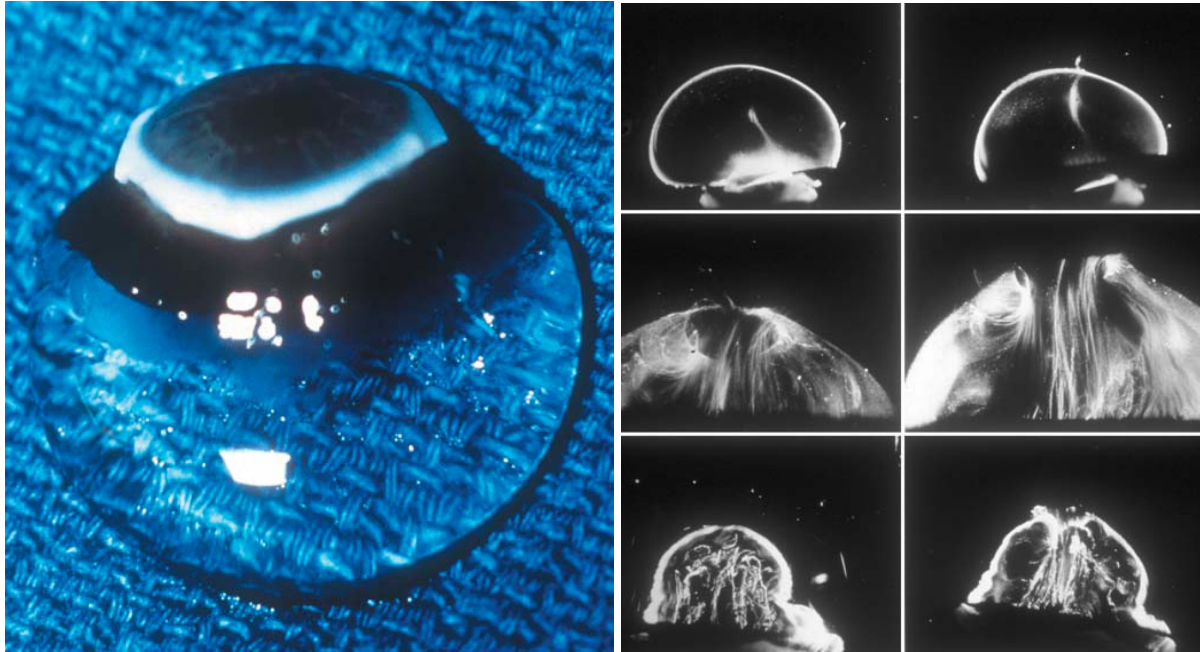
Unter den Sinnesorganen des Menschen besitzt das Auge die größte Reichweite und Adaptionfähigkeit. Der periphere Teil dieses Sinnessystems wandelt elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenbereich von 400 bis 750 nm in Bilder um und lässt sie dem Menschen bewusst werden.

Funktionell kann man das Auge in zwei Bereiche unterteilen:

Der erste Bereich ist der des dioptrischen Apparates mit Hornhaut, vorderer Augenkammer, Linse und Glaskörper, in welchem die ankommenden Lichtwellen gebündelt und weitergeleitet werden. Dieser Bereich ist für die Lichtbrechung und Bündelung des einfallenden Lichts auf der Netzhaut zuständig und erreicht eine Gesamtbrechkraft von 59 dpt, wovon 43 dpt von der Hornhaut erzielt werden und der restliche Teil auf Linse, Glaskörper und Kammerwasser entfällt. Die Hornhaut besteht zum großen Teil aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen, welche zu beiden Seiten von einem Epithel überzogen sind. Sie ist an der zentralen Stelle bis zu 500 µm dick und im gesunden Auge gefäßfrei. Die Linse zeichnet sich durch eine hohe optische Transparenz bei einem gleichzeitigen hohen Brechungsverhältnis aus. Hier spielt besonders der Aufbau aus bestimmten Proteinen, sogenannten Kristallinen, und die unterschiedliche Flüssigkeitsverteilung innerhalb der Linse eine besondere Rolle.

Der Glaskörper setzt sich zu 98% aus Wasser zusammen. Sonstige Bestandteile sind Hyaluronsäure, Mukopolysacharride und Kollagenfibrillen, die dem Glaskörper eine gallertartige Konsistenz verleihen. Die Kollagenfibrillen sind ungefähr bis zum 3. Lebensjahrzehnt an der inneren limitierenden Membran der Retina (ILM = inner limiting membrane) befestigt und stellen eine starke Verknüpfung zwischen vitrealem Kortex und Retina her, die im Bereich der Makula und der Sehnervenscheibe besonders stark ist. Ab einem Alter von ungefähr 40 Jahren setzt eine zunehmende Liquifizierung des Glaskörpers mit einer Zerstörung des Hyaluron – Kollagen – Komplexes ein, es bilden sich flüssige Innentaschen, welche immer weiter anwachsen, bis sich der Glaskörper in den meisten Fällen von der hinteren Retina ablöst. In der Altersgruppe der unter 40jährigen werden Zahlen von 10 % diskutiert,

während der Anteil bei den 65 – 70jährigen schon um die 30 % betragen dürfte. Dieser Anteil steigt dann bei den über 70jährigen auf bis zu 60 % an.^{10, 52}



Glaskörper eines 9 Monate alten Kindes
(Sklera, Retina, Choroidea entfernt)

Oben:
mikroskopische Aufnahme des Glaskörper eines
33 Wochen alten Embryos
(in der Mitte die Überreste der Arteria hyaloidea)

Mitte:
GK des Erwachsenen.
Makroskopisch sichtbare Fibrillen mit anterior – posterior
Orientierung und Inserieren an der vitrealen Basis

Unten:
GK des älteren Erwachsenen
Aggregation der Fibrillen zu verdrehten Strukturen mit
Bildung von Flüssigkeitstaschen und Lakunen

Abbildung aus Sebag (2004)⁵⁹

Neben dem vorderen, Licht brechenden Teil des Auges besteht der Bulbus zum zweiten Teil aus einem sensorischen Bereich, welcher den Sehnerv und die Rezeptoroberfläche der Netzhaut mit ihren Photorezeptoren umfasst, in welchem die Lichtwellen in neuronale Reize umgewandelt und zum zentralen Nervensystem weitergeleitet werden. In dessen Sehzentrum im okzipitalen Pol der Großhirnrinde findet dann die vollständige Zusammensetzung und Beurteilung der Bilder statt.

2.2. Der Aufbau der Netzhaut

Die Netzhaut hat eine mittlere Dicke von 200 μm (100 bis 500 μm) und besteht aus mehreren Zellschichten, welche man in Stütz- und Pigmentepithelzellen einteilen kann.

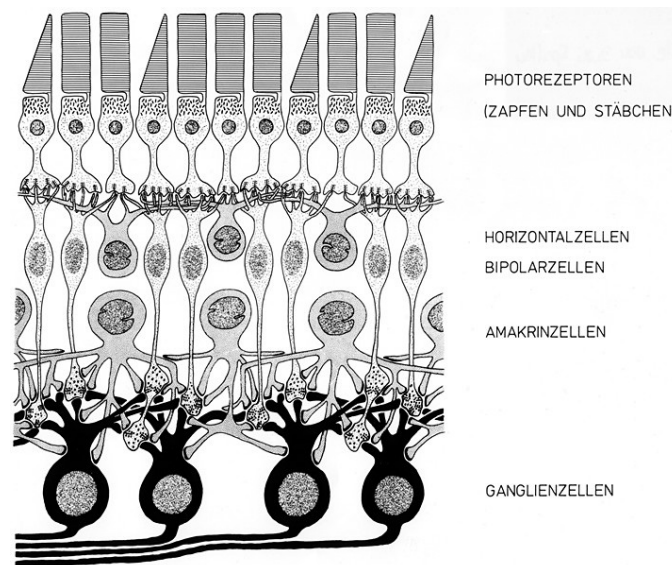
Am weitesten vom Licht abgewandt liegt die äußerste Schicht der Sklera, davor die Gefäßschicht der Choroidea, welche durch eine Basalmembran, der Bruch – Membran, von der Pigmentepithelzellschicht (RPE) getrennt ist und der Versorgung des Pigmentepithels dient. Die Bruch – Membran (Lamina Vitrea) ist eine dünne elastische hautähnliche Schicht zwischen Pigmentepithel und Choroidea, welche aus Kollagen, Elastin, Hyaluronsäure und zahlreichen anderen Proteinen besteht. Die Pigmentepithelzellschicht, welche der Bruch – Membran direkt aufliegt, phagozytiert verbrauchte Außensegmente wie Membranscheibchen der Photorezeptoren. Die Photorezeptoren liegen direkt der Pigmentepithelzellschicht auf und dienen mit den Stäbchen und Zapfen der Reizaufnahme und stellen somit das erste Neuron der Sehbahn dar. Im menschlichen Auge befinden sich 120 Millionen Stäbchen und 7 Millionen Zapfen, wobei im zentralen Sehbereich des Auges nur Zapfen vorkommen.

Die Photorezeptoren sind aus Membranlamellen aufgebaut, in denen der Sehfärbstoff Rhodopsin eingelagert ist. Das Rhodopsin wird bei Lichteinfall aus der bei Dunkelheit vorliegenden Form des 11 – cis - Retinales in die all – trans - Form umgewandelt, wobei ein Impuls am Rezeptor ausgelöst wird, der zu einer Hyperpolarisation und über die Abnahme der Na^+ Leitfähigkeit zum Auslösen der Signaltransduktion führt.

Die folgenden Bipolarzellen sind die 2. Neuronen der Sehbahn, und sind für die Weiterleitung dieses Reizes sowie mit den Horizontalzellen und amakrinen Zellen für eine horizontale Verarbeitung des Sinnesreizes zuständig. Die Ganglienzellen, die das dritte Neuron der Sehbahn darstellen, dienen mit ihren Axonen, welche dem einfallenden Licht am nächsten sind, der Weiterleitung des Sinnesreizes über den nasal durch die Papille ziehenden N. opticus zum ZNS.

Lateral der Papille erkennt man die von größeren Gefäßen freie Macula lutea, welche durch die Einlagerung von Pigment in allen Schichten gelb erscheint. Sie hat einen Durchmesser von ungefähr 5 mm und in ihrem Zentrum findet sich die ca. 1,5 mm

breite Fovea centralis, die Stelle des schärfsten Sehens, in welcher die optische Achse auf den Augenhintergrund trifft.



2.3. Die Altersbezogene Makuladegeneration (AMD)

Veränderungen der Makula im Rahmen von Makuladegenerationen führen in den meisten Fällen zu einer starken Beeinträchtigung der Sehkraft und somit zu einer starken Abnahme der Lebensqualität. Die meisten Patienten, welche an einer stark fortgeschrittenen AMD erkrankt sind, leiden an einem fast vollständigen Verlust ihrer Sehkraft ohne Aussicht auf Besserung, welches für die meisten Patienten eine der schlimmsten Beeinträchtigungen darstellt. Für die betroffenen Patienten ist nicht nur die Orientierung in unbekannter Umgebung erheblich erschwert, auch das Farbensehen ist stark eingeschränkt. Durch die Beeinträchtigung des zentralen Visus erhöht sich das Risiko von Stürzen, Autofahren wird meist unmöglich was die Mobilität und Unabhängigkeit der Patienten somit stark eingeschränkt. Folgen dieser Krankheit sind nicht selten Rückzug aus dem gesellschaftlichen Leben durch Einschränkungen der sozialen Kontaktfähigkeit, bis hin zu psychischen Erkrankungen wie Depressionen. All diese Folgeerscheinungen führen zudem zu einer vermehrten Inanspruchnahme der Ressourcen des Gesundheitswesens, sowie zu erhöhten Kosten. Der Aufwand der Krankenkassen bei einem Patienten mit fortgeschrittener AMD betrug 2005 durchschnittlich 9871 Euro pro Patient und war damit sechsmal so hoch wie bei einem gesunden Gleichaltrigen.^{50, 73}

In vielen Fällen verläuft die Krankheit über Jahre hinweg progredient.

2.3.1. Prävalenz der AMD

Die altersbezogene oder auch altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist mit 8,7% aller Erblindungen die dritthäufigste Erblindungsursache nach der Katarakt und dem Glaukom weltweit.⁵² In der westlichen Welt stellt sie für die über 65-jährigen die häufigste Erblindungsursache dar.^{5, 10, 18, 32, 36, 69}

Hierbei ist jedoch eine genaue Zahlenerhebung durch die sich national unterscheidenden Definitionen von Blindheit erschwert. Erblindung im medizinischen Sinne sieht einen vollständigen Funktionsverlust des Auges vor. Das Auge ist demnach nicht mehr in der Lage, Licht wahrzunehmen. Im rechtlichen Sinne gilt in der Bundesrepublik Deutschland ein Mensch als blind, wenn er auf seinem besseren Auge 1/50 oder weniger sieht, demnach bereits bei einer sehr starken Einschränkung des Sehvermögens. Auch bei akzeptabler zentraler Sehschärfe, jedoch starker Einschränkung des Gesichtsfeldes auf bis zu 5 ° liegt rechtlich im Sinne des Gesetzes eine Blindheit vor.

Die Prävalenz der AMD liegt je nach Land und ethnischer Zusammensetzung zwischen 2,4 % bei Afroamerikanern und 5,4 % bei Weißen, wobei die Prävalenz mit dem Alter stark ansteigt (über 70 jährigen bis zu 15%). Die Prävalenz der späten AMD liegt bei 0,3 % bei den Afroamerikanern bis 1,0 % bei den Chinesen.^{10, 32, 36, 69}

In der Bundesrepublik Deutschland gehen unterschiedliche Quellen von 1 Million Erkrankten bis hin zu 4,5 Millionen Erkrankten aus. Weltweit sind schätzungsweise 30 - 40 Millionen Menschen betroffen, wobei von einer Zunahme der Erkrankungen aufgrund des demographischen Alterns der Bevölkerung ausgegangen werden kann. Prognostische Modelle sagen eine stellenweise Verdopplung der Neuerkrankungen und Erblindungen voraus.^{10, 23}

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung ist 65,8 Jahre.¹⁷

2.3.2. Risikofaktoren

Zu den gesicherten Risikofaktoren der AMD zählen das Alter, Rauchen, die ethnische Zugehörigkeit und der Bluthochdruck.^{13, 31, 34, 39, 44, 62, 64} Ebenfalls als

gesicherter Risikofaktor gilt die familiäre Vorbelastung im Rahmen verschiedener genetischer Veränderungen.

Hierbei scheinen zahlreiche Gen - Polymorphismen eine übergeordnete Rolle zu spielen. In den letzten Jahren wurde besonders im Bereich der Polymorphismen der Gene CFH, LOC387715/HTRA1 und Y402H geforscht.^{2, 3, 6, 17, 20, 26, 27, 35, 48}

Diese Gene sind für Vorgänge innerhalb der Kaskade des Komplementsystems verantwortlich, spielen demnach bei komplementgesteuerten immunologischen Vorgängen im Körper eine tragende Rolle. Immunologische Begleitreaktionen in der Retina wurden schon öfters bei Patienten mit AMD beschrieben. Manche Autoren gehen deshalb davon aus, dass diesen immunologischen Prozessen ebenfalls eine tragende Rolle bei der Entwicklung einer AMD zuzuschreiben ist.^{17, 57, 65}

Weiterhin scheint noch ein zusätzliches Risiko bei bestimmten Gen – Polymorphismen, besonders im Zusammenhang mit Rauchen, zu bestehen.³¹

Immer noch diskutiert werden hohe Myopie, Alkoholenuss, Zufuhr von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln und der Einfluss der Katarakt – Operation, sowie eine positive Korrelation mit Diabetes Mellitus.^{13, 23, 62, 66}

2.3.3. Pathogenese

Eine eindeutige Ursache der AMD konnte bis heute nicht gefunden werden. Es werden zahlreiche Pathomechanismen vermutet, die ein Entstehen der AMD begünstigen könnten. Hierbei sind besonders genetische Veränderungen diskutiert worden (CFH, LOC387715/HTRA1), jedoch konnten sie nicht als ursächlich für die Krankheit identifiziert werden.^{2, 3, 6, 17, 20, 26, 27, 35, 48}

Zudem wurde über die Einflüsse von chronischem oxidativen wie auch mechanischem Stress, Alterungseffekten des RPE, hämodynamischen Veränderungen, subklinischen inflammatorischen Prozessen^{7, 8, 27, 45, 49, 63}, einer Umstrukturierung der Bruch – Membran^{19, 51} sowie einer unvollständigen Ablösung des Glaskörpers (GK) mit Anheftungen an der Makula im Zusammenhang mit der Entstehung einer AMD diskutiert.^{38, 46, 56, 57, 65, 71}

Es konnte jedoch keiner von den genannten Mechanismen als alleiniger Grund für die Entwicklung einer AMD identifiziert werden. Somit geht man davon aus, dass die

Entwicklung einer AMD ein multifaktorieller Prozess ist, in welchem die oben genannten Mechanismen zusammenwirkend eine Rolle spielen.

2.3.4. Stadieneinteilung

Es werden primär zwei Formen der AMD unterschieden.

Die frühe trockene Form der AMD, welche sich durch Drusen und Pigmentepithelverschiebungen auszeichnet, sowie keine exsudative Komponente aufweist und eine späte Form der AMD, welche sich in zwei Unterformen unterteilen lässt. Einerseits die geographische Atrophie (GA), die durch einen Untergang des Retinagewebes ohne exsudative Komponente gekennzeichnet ist und andererseits eine späte exsudative Variante, die mit einer choroidealen Neovaskularisation (CNV) oder einer Pigmentepithelabhebung (PED) einhergeht.

Die AMD Stadieneinteilung kann anhand einer klinischen Einteilung erfolgen.

Zu unterscheiden sind hierbei die frühen Formen der AMD, mit der Ausbildung von Drusen und Pigmentepithelveränderungen, von den späten Formen der AMD. Hierunter zählen die geographische Atrophie, die choroideale Neovaskularisation (CNV) und die Ausbildung einer Pigmentepithelabhebung (PED).

Die späten Formen der AMD führen in den meisten Fällen zu einer starken Beeinträchtigung der Sehkraft, wohingegen die frühe trockene Form der AMD, besonders wenn sie unilateral auftritt, den Patienten meist nicht bewusst wird.¹⁴

Zu beachten ist bei den unterschiedlichen Formen der AMD weiterhin, dass sowohl die neovaskuläre Form wie auch die GA mit einem Anteil von etwa 10 % an allen AMD Fällen zwar recht selten vorkommen, aber fast alle Erblindungen aufgrund einer AMD auf diese späten Formen zurückzuführen sind.³³

Die trockene AMD ist durch das Auftreten von harten Drusen und / oder Pigmentepitheldefekten gekennzeichnet, welche auf Veränderung an der Bruch – Membran zurückzuführen sind. Sie kann in eine feuchte Form übergehen.¹⁴

Bei der feuchten AMD kommt es zu einem Konfluieren dieser harten Drusen zu großen ($>125\mu\text{m}$), weichen Drusen und anschließend, aus unbekanntem Grund, zu einem Einsprossen von neuen Gefäßen durch die Bruch – Membran in den subretinalen Raum. Das Auftreten einer CNV ist charakteristisch für die feuchte AMD.¹⁴

Bei der Entstehung einer späten AMD mit einer Pigmentepithelabhebung konfluieren entweder mehrere große Drusen miteinander oder es entwickelt sich auf der Grundlage einer bereits bestehenden okkulten CNV eine seröse Exsudation, welche zu areolären, transluzenten Blasen des RPE führt. Falls diese über längeren Zeitraum bestehen, kann es an der Stelle der RPE Blase zu Atrophien kommen. Massive Exsudationen können zur Ruptur des RPE Blattes führen.

Hierbei scheint auch der Zug des Glaskörpers auf die Netzhaut eine Rolle zu spielen. Jedoch konnte bis heute der genaue Wirkmechanismus nicht geklärt werden. Es wird vermutet, dass der Zug auf die Netzhaut das empfindliche Gleichgewicht zwischen Retina, RPE und Bruchmembran, was für die Ernährung, den Abtransport von Zellrückständen und die Ausbildung der Blut Retina Schranke zuständig ist, entschieden stört und somit zu der Entstehung einer Pigmentepithelabhebung beitragen kann.

Man weiß heute ebenfalls, dass Gefäßwachstumshormone (VEGFs) besonders bei den exsudativen Formen der AMD eine große Rolle spielen. ^{22, 40, 47, 54, 74} In diesem Stadium kann es zu Blutungen, Pigmentepithelabhebungen und Netzhautablösungen kommen.

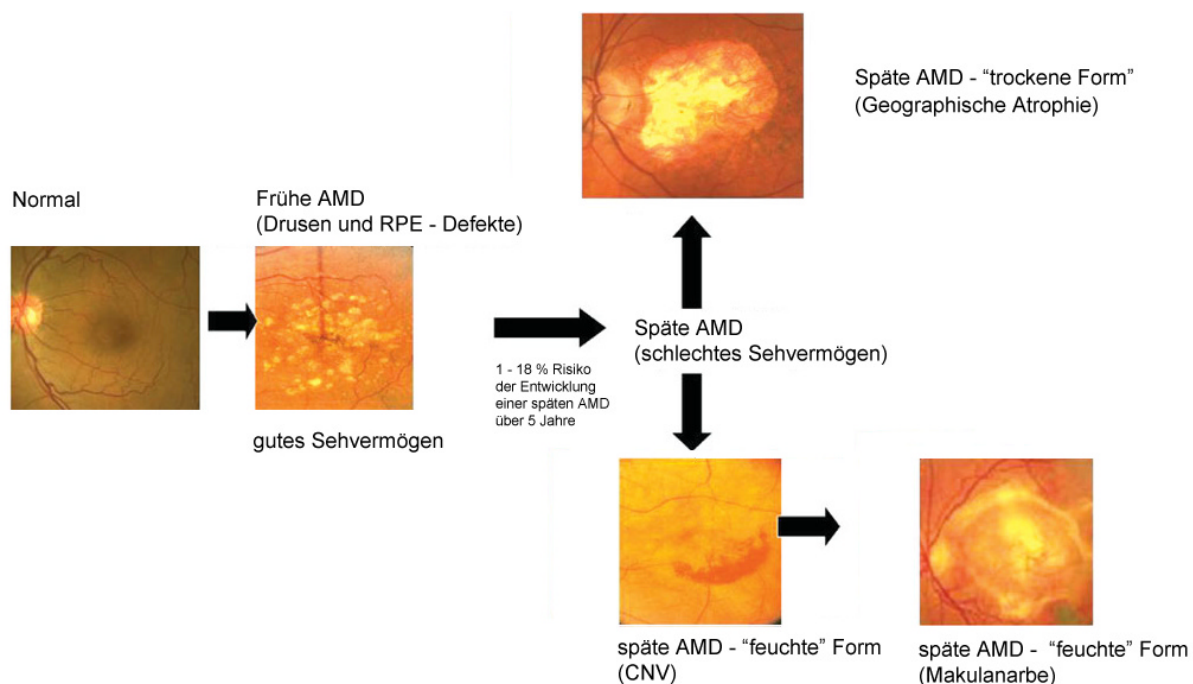


Abbildung übersetzt aus Cook (2008) ¹⁴

2.3.5. Symptome

Häufige Symptome sind Verzerrungen (Metamorphopsien), Trübungen, sowie gräuliche oder schwarze Skotome im zentralen Gesichtsfeld.

Die Sehbeeinträchtigungen nehmen bei der feuchten AMD und bei der GA schneller zu als bei der trockenen AMD. Patienten mit einer trockenen AMD in beiden Augen, oder Patienten mit einer feuchten AMD oder GA auf einem Auge, können asymptomatisch sein oder nehmen nur geringe Verzerrungen wahr.

Meist wird dann die Diagnose bei einer Routinekontrolle gestellt.

Patienten mit späten Formen auf beiden Augen können visuelle Halluzinationen entwickeln (Charles – Bonnet – Syndrom).¹⁴

2.3.6. Klinische Untersuchung

Bei der Visusbestimmung können Patienten, welche nur Drusen oder Pigmentepitheldefekte haben, einen normalen Visusbefund aufweisen.

Starke Visusabfälle, welche von Patienten dann auch als störend empfunden werden, sind erst bei den fortgeschrittenen Formen (CNV, GA oder PED) zu erwarten. Hierbei kann dann der Amslertest mögliche Verzerrungen und Skotome erfassen. Mittel der Wahl für die Diagnose ist jedoch die biomikroskopische Spaltlampenuntersuchung des Fundus. Zusätzlich kann man noch eine Fluoreszenz - Angiographie durchführen, um eine vorhandene CNV sichtbar zu machen und deren Typ (klassisch oder okkult) zu bestimmen. Eine klassische CNV liegt vor, wenn die CNV bereits in der Frühphase der FAG erkennbar ist. Sie stellt sich dann hyperfluoreszent dar, insbesondere der Rand der CNV ist aufgrund der hohen Gefäßdichte gut erkennbar. Im Verlauf der Angiographie kommt es dann zu einer ausgeprägten Leckage aus der Gefäßmembran. In der Spätphase findet sich anschließend eine diffuse Leckage.

Eine okkulte CNV, welche sich unter dem RPE, also zwischen RPE und Choroidea befindet, liegt vor, wenn es in der Frühphase nur zu einer geringen oder gar keiner Hyperfluoreszenz kommt. Im Angiographieverlauf entwickeln sich dann zunehmend irreguläre Hyperfluoreszenzbereiche mit Leckage in der Spätphase. Die okkulte CNV

ist mit etwa 80 % der am häufigsten vorkommende Typ einer Choroidealen Neovaskularisation.¹⁵

Die RPE Abhebung zeigt sich in der Funduskopie als rundliche, transluzente gräuliche Erhebung mit scharf begrenzten Rändern. In der FAG stellt sich eine RPE Abhebung in der Frühphase als Abschattung der Hintergrundfluoreszenz im Bereich der RPE Abhebung dar. Anschließend diffundiert das Fluoreszein langsam in die Abhebung und färbt diese an. Bei Persistenz der Blase kann es zu Atrophien oder zu einer Ruptur des Pigmentepithels kommen.¹⁵

Weiterführend wird zu Diagnosestellung der AMD die Optische – Kohärenz - Tomographie eingesetzt, welche nach dem Prinzip der Interferometrie eine anatomisch genaue Darstellung der einzelnen Retinaschichten ermöglicht, um Pigmentepithelabhebungen, ein vorliegendes Makulaödem und andere Strukturveränderungen der Makula zu erfassen.¹⁴

2.3.7. Therapie

In der Therapie der trockenen AMD ist bis heute kein Durchbruch in der Behandlung der Krankheit gelungen. Als Therapiemöglichkeit ist hier die Minimierung der Risikofaktoren im Rahmen einer Raucherentwöhnung, sowie die gute Einstellung einer Hypertonie zu nennen. Zur Diskussion stehen heute immer noch die Einnahme von hochdosierten Antioxidantien (Vit C und Zink), jedoch ist die Wirksamkeit nicht vollständig belegt. Zwar ergab die ARED - Studie einen Nutzen der hochdosierten Vitamingabe für bestimmte Frühformen der AMD in Bezug auf die Entwicklung einer feuchten AMD sowie bei unilateral vorliegenden Spätformen, jedoch zeigte sich in der Gesamtgruppe aller AMD Patienten kein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf.⁴

In der Therapie der feuchten Form der AMD hingegen hat es in den letzten Jahren einige fortschrittliche Entwicklungen gegeben.

Als einen der älteren Therapieansätze gibt es hier die Argonlaser – Photokoagulation. Hierbei werden die aktiven Areale der CNV auf der Retina mit einem Argon Laser verödet. Ein Problem hierbei ist, dass neben dem Veröden der CNV auch gesundes aktives Pigmentepithelgewebe und Sinneszellen zerstört werden (iatrogenes Skotom), und somit diese Technik bevorzugt nur dort

einzusetzen ist, wo die CNV extrafoveal auftritt, um einen allzu starken Sehverlust durch die Therapie zu vermeiden. Zudem ist diese Technik mit einer hohen Rezidivrate der CNV belastet.^{14, 11, 55, 70}

Als weitere Therapieoption ist die Photodynamische Therapie (PDT) zu nennen.

Hierbei wird dem Patienten Verteporfin injiziert, welches sich nach 15 min. in der CNV ansammelt und mit einem Diodenlaser der Wellenlänge 689 nm bestrahlt wird.

Die Bestrahlung setzt in der CNV eine Oxidationsreaktion in Gang, welche zelluläre Strukturen zerstört, Gefäße thrombosiert und diese so verschließt. Kontraindikationen sind hierbei eine bestehende Leberfunktionsstörung und Porphyrie in der Vergangenheit. Dieses Verfahren wird besonders bei klassischer CNV eingesetzt, da okkulte CNVs auf dieses Verfahren schlechter ansprechen. Die Therapie muss für mindestens 2 Jahre alle 3 Monate wiederholt werden und es besteht ein Risiko von bis zu 4 % der spontanen Sehverschlechterung nach der Behandlung.^{14, 11, 55, 70} Insgesamt werden bei dieser Methode jedoch weniger aktive Sinneszellen geschädigt, als dies bei der Argonlaser – Therapie der Fall ist. Nachteile dieser Methode sind die schlechten Visuswerte nach der Behandlung, die meist deutlich unter denen der Ausgangswerte liegen, was durch die Entzündungsreaktion und die Ausschüttung von VEGF als Reaktion auf die Behandlung zu erklären ist. Weiterhin besteht die Gefahr von retinalen Gefäßverschlüssen, subretinalen Blutungen im Bereich der CNV, RPE - Atrophie, sowie RPE - Störungen und Einrissen.⁶⁷

Weiterhin gibt es noch operative Möglichkeiten in der Behandlung der AMD. Hierbei sind die subretinale Membranextraktion, Makulatranslokation und – Rotation, sowie Strahlentherapie und Pigmentepitheltranslokationen zu erwähnen.

Die neueste Behandlungsoption ist die Behandlung mit Inhibitoren der Gefäßwachstumsfaktoren (Anti – VEGFs).^{5, 41, 25} Diese sollen einerseits ein weiteres Einsprossen der Gefäße in den subretinalen Raum verhindern und andererseits gefäßabdichtend wirken. Die intraokulare Injektion von Ranibizumab (Herstellernamen Lucentis TM) oder Bevacizumab (Herstellernamen Avastin TM) hat sich in den Studien der letzten Jahre als sehr effizient erwiesen. Zwar besteht hier die Gefahr einer fulminant verlaufenden Endophthalmitis (1,4 % über 2 Jahre), welche jedoch mit steriler Arbeitstechnik minimiert werden kann.^{14, 11, 55, 70} Das Medikament wird 3 mal im Abstand von einem Monat appliziert und die Applikation kann bei Bedarf darüber hinaus wiederholt werden.

Ranibizumab ist ein humanisiertes Antikörperfragment, welches für die Behandlung der AMD entwickelt wurde und in Deutschland dafür zugelassen ist. Bevacizumab, die „Muttersubstanz“, ist der vollständige humanisierte monoklonale Antikörper und schon seit einiger Zeit in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen. Bevacizumab ist in Deutschland zwar nicht für die Behandlung der AMD zugelassen, jedoch sehr viel günstiger als Ranibizumab. Daher wird, obwohl die Erprobung in randomisierten, kontrollierten Multicenter Studien noch aussteht, Bevacizumab „off-label“ schon vielerorts als kostengünstige Alternative zu Ranibizumab angewendet.^{14, 30, 42}

2.4. Pars Plana Vitrektomie

Einschlusskriterium der Studie (s. Kap. 2) war es, Patienten zu untersuchen, welche 8 – 15 Jahre zuvor eine Pars Plana Vitrektomie auf einem Auge bekommen hatten und zum Zeitpunkt der OP makulagesund waren. Hierbei handelt es sich um eine mikrochirurgische Operationstechnik, bei der im geschlossenen System des Auges der Glaskörper vollständig entfernt wird.

Über drei Zugänge werden in das Auge auf Höhe der Pars Plana des Ziliarkörpers ein Lichtleiter mit Glasfaseroptik, eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung zur Aufrechterhaltung des Tonus im Auge und ein Instrumentenkanal eingebracht.

Spezielle Werkzeuge (Vitrektom, Scheren, Greifer, Haken) dienen zum Entfernen des Glaskörpers. Bei Komplikationen und rezidivierenden Netzhautablösungen kann bei Bedarf zum Wiederanlegen der Netzhaut auch Silikonöl, 18 %iges SF₆-Gas oder Perfluorcarbon (15%iges C₂F₆) in den Augapfel eingebracht werden, da Gas oder Öl länger im Auge persistieren als Luft und somit länger Druck auf die abgelösten Teile der Netzhaut ausgeübt werden kann.

Die Pars Plana Vitrektomie hat sich neben der Behandlung von schweren rezidivierenden Netzhautablösungen auch noch in der Behandlung von Gliosen, Makulaforamina, der proliferativen diabetischen Vitreo - Retinopathie (PDVR), venösen Verschlüssen, Endophthalmitis, Uveitis, dem Vitreoretinalen Traktionssyndrom und dem diabetischen Makulaödem als Therapie der Wahl erwiesen.⁵⁷

2.5. Fragestellung / Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, neue Erkenntnisse über die Ursachen der AMD zu erlangen. Besonders auf dem Gebiet der frühen AMD Formen konnte bis heute noch keine eindeutige Pathogenese erarbeitet werden. Hierbei wird besonders auf die Rolle der unvollständigen Glaskörperabhebung mit verbleibenden Anheftungen an der Makula eingegangen, um festzustellen, ob der Zug des Glaskörpers an der Makula ebenfalls eine tragende Rolle bei der Entwicklung einer AMD spielen könnte.

Speziell im Hinblick auf die frühen Formen der AMD, bei welchen auch heute noch keine adäquaten Behandlungsmöglichkeiten aufgrund fehlender Erkenntnisse in der Pathogenese existieren, wäre das Entschlüsseln eines Zusammenhanges zwischen Glaskörperanheftungen und AMD Entwicklung wegweisend. Hiervon ließen sich neue Therapieansätze ableiten, welche bisher nicht vorhandene Behandlungsmöglichkeiten bereits in der frühen Form der AMD ermöglichen würden.

Somit könnte man schon beim Auftreten der frühen Stadien der Krankheit, in denen die Mehrzahl der Patienten noch über einen guten Visus verfügt, ein weiteres Fortschreiten der Krankheit und somit eine zunehmende Sehverschlechterung verhindern.

Auch in Hinblick auf die Wandlung der demographischen Struktur und der damit verbundenen Zunahme der Neuerkrankungen, sowie der Erblindungen an dieser Krankheit, sollte es ein primäres Anliegen sein, die Ursachen der AMD zu ergründen, um ihr Auftreten frühzeitig unterbinden zu können.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 42 Augen von 21 Patienten untersucht, welche sich im Zeitraum von 1993 bis 2000 im Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde der Universität Marburg einer einseitigen Pars – Plana – Vitrektomie unterzogen hatten.

Hierzu wurden anhand der OP Bücher die Akten der Patienten herausgesucht, welche auf einem Auge in diesem Zeitraum vitrektomiert worden waren.

Die Akten wurden anschließend durchgesehen, um die Patienten auszusortieren, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, bzw. aufgrund der Ausschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen konnten. Von den 3129 Patienten, welche in diesem Zeitraum vitrektomiert worden waren, blieben nach einem Sortieren der Akten nach Ein- und Ausschlusskriterien 50 Patienten, welche für die Studienteilnahme kontaktiert wurden. Hiervon waren 8 bereits verstorben, 8 verweigerten die Teilnahme, für 6 weitere war es wegen schwerer chronischer Krankheit und der weiten Entfernung zum Wohnort nicht möglich, in die Augenklinik nach Marburg zu kommen, 7 weitere waren bereits verzogen und die Nachforschungen nach einer neuen Adresse blieben ergebnislos.

3.1.1. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

In die Studie einbezogen wurden die Patienten, welche zum Zeitpunkt der Operation mindestens 50 Jahre alt waren. Die Pars – Plana – Vitrektomie musste vor mindestens 8 Jahren einseitig erfolgt sein, auf dem zweiten Auge musste der Glaskörper noch vorhanden sein.

Ausschlusskriterien waren ein klinisch manifester Diabetes Mellitus zum Zeitpunkt der Operation, eine proliferative diabetische Vitreo - Retinopathie, Netzhautablösungen mit Beteiligung der Makula, sonstige andere Erkrankungen der Makula wie Makulaforamen, Makulaödeme und Makula Pucker, Oculus ultimus des operierten Auges, eine bereits bestehende AMD und subretinale Gliosen.

3.2. Methoden

3.2.1. Einbestellung und Untersuchung der Patienten

Alle 21 Patienten wurde zum Zwecke der Studienteilnahmen in die Poliklinik der Augenklinik wiedereinbestellt und unterzogen sich dort einer ophthalmologischen Untersuchung. Hierbei wurde die Anamnese seit dem letzten stationären Aufenthalt um aktuelle Aspekte ergänzt. Zusätzlich wurde eine Visusbestimmung, ein Test mittels des Amslergitters und eine Augeninnendruckmessung durchgeführt.

Für eine genaue Befunderhebung wurde weiterhin durch einen Oberarzt eine binokulare Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnittes, sowie des Fundus vorgenommen. Hierbei wurde der Glaskörperstatus beurteilt, die Augen auf Erkrankungen des zentralen Netzhautbereiches und der Peripherie hin untersucht. Daran anschließend wurden eine Optische Kohärenz Tomographie, eine Fluoreszenz - Angiographie und ein Ultraschall beider Augen vorgenommen.

3.2.2. Anamnese

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde die subjektive Entwicklung des Sehvermögens aus Sicht des Patienten erfragt. Ebenfalls wurde erfasst, ob seit der Operation noch weitere Erkrankungen am Auge aufgetreten waren oder andere Operationen durchgeführt wurden. Eine allgemeine Anamnese der Grundkrankheiten von Augenhintergrundveränderungen wie Hypertonie und Diabetes Mellitus wurde vorgenommen, sowie eine mögliche Glaukomerkrankung erfragt.

3.2.3. Visusbestimmung

Der Fernvisus (die Sehschärfe in der Ferne) wurde mit Hilfe von Snellen Tafeln bei bester Brillenkorrektur durch die Ärzte der Poliklinik ermittelt. Die Untersuchung wurde für jedes Auge einzeln vorgenommen. Die Prüferentfernung wurde hierbei konstant gehalten und Sehzeichen mit verschiedenen Punktabständen benutzt.

Der Visus wird hierbei durch einen Bruch ermittelt, in dessen Zähler die Ist - Entfernung (in diesem Fall 6 Meter) und dessen Nenner die Normentfernung steht, welche die Entfernung darstellt, in der ein Mensch mit Sehschärfe 1,0 das Zeichen erkennen könnte. Ein Patient, der also ein Zeichen in einem Abstand von 6 Metern erkennt, was ein Mensch mit dem Visus 1,0 in 30 Metern erkennen würde, hat demzufolge einen Visus von $6/30$ oder 0,2.

3.2.4. Amslergitter

Das Gitter von Amsler erlaubt es, Verzerrungen oder blinde Zonen im zentralen Sehfeld eines Patienten ausfindig und für den Untersucher objektivierbar zu machen. Bei dieser Untersuchung wird dem Patienten eine Karte mit einem Gitternetz in die Hand gegeben. Der Patient wird weitergehend aufgefordert, sich dieses Gitternetz in normalem Leseabstand (30 bis 40 cm) mit seiner Lesebrille jeweils mit nur einem Auge zu betrachten. Das zweite Auge sollte der Patient geschlossen halten oder es mit der Hand verdecken. Anschließend wird der Patient aufgefordert, sich auf den schwarzen Punkt in der Mitte des Gitternetzes zu konzentrieren und Verzerrungen, Aussparungen im Gitternetz, gebrochene Linien des Gitters oder ähnliche Auffälligkeiten zu benennen und bei Möglichkeit einzuzeichnen. Der Punkt in der Mitte des Gitters sollte hierbei möglichst immer fixiert bleiben. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass der Patient diese Untersuchung zu Hause regelmäßig zur Selbstkontrolle anwenden kann und somit eine Verschlechterung auf nur einem Auge, welche bei gesundem zweiten Auge von diesem kompensiert werden würde, früher entdeckt werden kann.

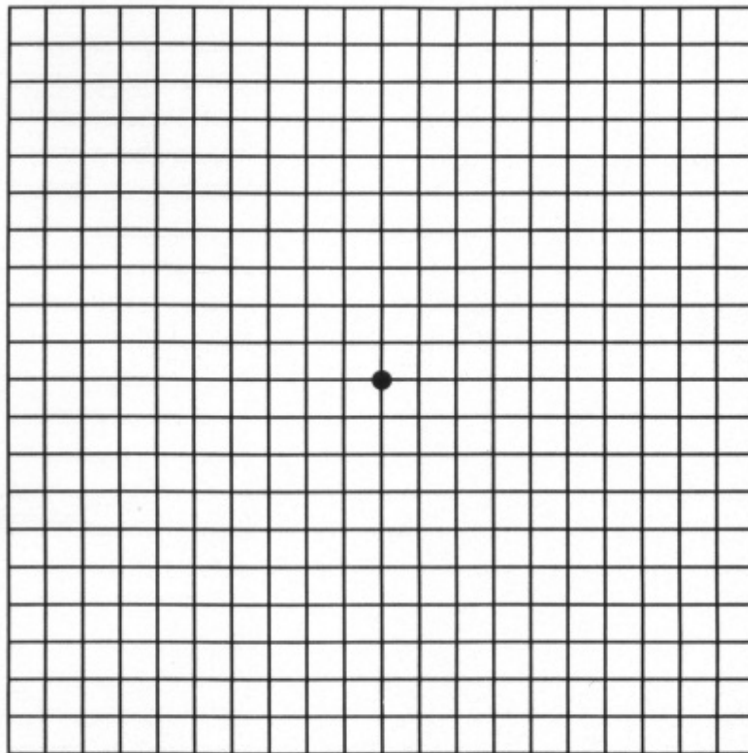


Abbildung Amslergitter

3.2.5. Messung des Augeninnendruckes

Die Messung des Augeninnendruckes wurde mittels der Applanationstechnik nach Goldmann durchgeführt. Hierbei wird die Kraft gemessen, die benötigt wird, um ein planes Messkörperchen so mit der Hornhaut in Kontakt zu bringen, dass eine Fläche mit einem Durchmesser von 3,06 mm abgeflacht wird.

3.2.6. Optische – Kohärenz – Tomographie (OCT)

Die optische Kohärenz Tomographie (OCT) ist ein recht neues Abbildungsverfahren, bei dem histologisch - ähnliche Querschnittsbilder (Tomogramme) der Netzhaut und deren Schichtung angefertigt werden können. Die axiale Auflösung beträgt dabei bis zu 10 μm . Bei dieser Untersuchung wird das Funktionsprinzip der Interferometrie genutzt. Dieses ähnelt dem Prinzip des Ultraschalls, wobei anstelle des Schalls Lichtimpulse genutzt werden. Dieser Unterschied erlaubt die Messung von Strukturen und Entfernungen im Auflösungsbereich von bis zu 10 μm .

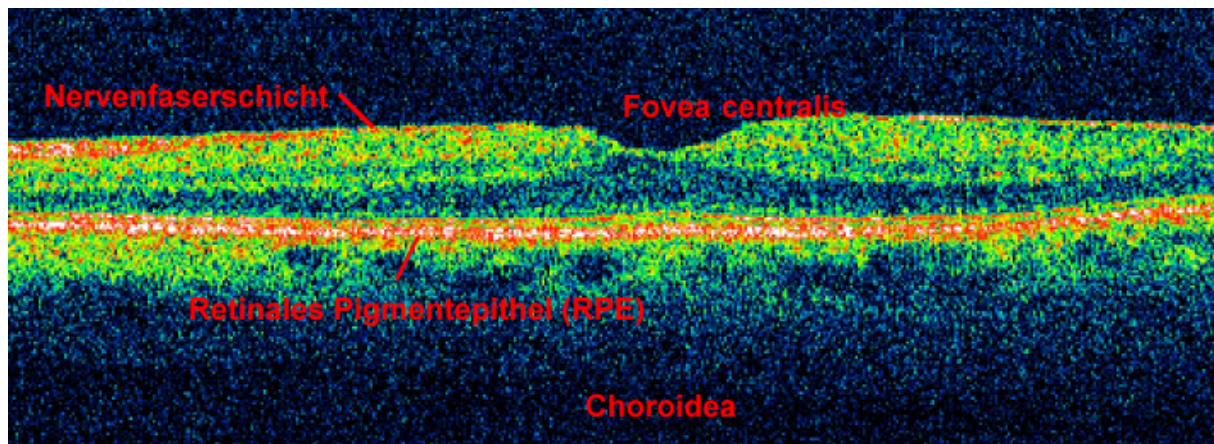
Bei der hier vorliegenden Studie wurde ein Stratus 3000 OCT der Firma Zeiss benutzt. Das Gerät verfügt über ein Interferometer, welches Netzhautstrukturen durch Registrierung des an den verschiedenen Mikrostrukturmerkmalen in der Retina reflektierten Lichts auflöst. Hierzu wird mittels einer Superlumineszenzdiode ein breitbandiger Lichtstrahl im niedrigen Infrarot - Bereich (820nm) auf die Netzhaut geschickt. Daraufhin wird eine Laufzeitmessung durchgeführt, welche die Laufzeit des reflektierten Strahles im Vergleich zu der Laufzeit desselben Strahles an einem Referenzspiegel mit bekannter Entfernung misst. Da das von der Retina reflektierte Licht aus mehreren Reflektionen besteht, wird die von den verschiedenen Reflektionen zurückgelegte Entfernung durch die Variation der Entfernung zum Referenzspiegels bestimmt. Hierdurch wird eine Reihe von Laufzeiten des reflektierten Referenzlichtes produziert, welche zum Vergleich herangezogen werden. Je nach Art des Suchdurchlauf erfasst das OCT 128 bis 768 longitudinale (axiale) Abtastpunkte, welche A - Scans genannt werden. Jeder A – Scan besteht aus 1024 Datenpunkten über 2 mm Tiefe. Auf diese Weise integriert das Gerät aus jedem Suchdurchlauf 131.072 bis 786.432 Datenpunkte zur Erstellung eines Tomogrammes des anatomischen Aufbaues der Retina.

Vorteile dieser Technik liegen in der hohen Auflösung, der Effizienz, der geringen Belastung des Patienten sowie der schnellen (ungefähr 7 Minuten für einen Scan) und einfachen Durchführung durch den Untersucher. Ein weiterer bedeutender Unterschied zum Ultraschall ist neben der besseren Auflösung auch die Tatsache, dass das zu untersuchende Gewebe nicht berührt werden muss. Einzige Voraussetzung ist eine Mydriasis und die Mitarbeit des Patienten bei der Fixierung. Hierzu kann man entweder eine interne Fixierung mittel eines von der Fotokamera imitierten grünen Lichtpunktes verwenden, oder eine externe Fixierung mittels eines Blinklichtes außerhalb des Gerätes. Die Tomogramme werden anschließend in Echtzeit unter Verwendung einer Falschfarben – Skala angezeigt, welche die Reflektivität der Retinaschichten in verschiedenen Tiefen repräsentiert.

Nicht nur Defekte der Makula können mit diesem Verfahren detektiert werden, auch der Glaskörperstatus lässt sich durch die Aufnahmen erheben.

Im Falle unserer Patienten wurden zwei verschiedene Scanarten eingesetzt. Einmal wurde ein Scan im Modus „Linie“ durchgeführt. Hierbei wird ein horizontaler 0° Schnitt mit einer Länge von 5 mm auf Höhe der Makula durchgeführt. Um die Anlage des Glaskörpers an der gesamten Fläche der Makula beurteilen zu können, wurde

zusätzlich noch ein Scan im Modus „Macular Thickness Map“ (Darstellung der Makuladicke) durchgeführt. Hierzu werden 6 gleichmäßig voneinander entfernte jeweils 6 mm lange Linienscans um eine zentrale gemeinsame Achse herum (wie die Speichen eines Rades) durchgeführt. Bei diesem Verfahren erfolgt zusätzlich eine Messung der Netzhautdicke.



OCT Schicht Aufbau anhand eines Beispiels

3.2.7. Fluoreszenz – Angiographie (FAG)

Die Fluoreszenz – Angiographie (FAG), oder auch Fluoreszein – Angiographie, ist eine diagnostische Methode, um Veränderungen an den Gefäßen des Augenhintergrundes sichtbar zu machen. Hierzu wird der gelbe Farbstoff Natriumfluoreszein (aus der Gruppe der Xanthenfarbstoffe, Molekulargewicht 332 Dalton) in eine periphere Vene gespritzt und verteilt sich im Körper über die Blutbahn bis in die Gefäße des Auges. Dort angekommen wird der Farbstoff mit Hilfe von monochromatischem grünen Licht zur Fluoreszenz angeregt. Zunächst wird eine Nativaufnahme ohne Verwendung des monochromatischen Lichtes gemacht .

Anschließend erhält man in der Schnellphase (bis 1 Minute) zunächst nur Bilder der arteriellen Versorgung des Augenhintergrundes und anschließend (ab 2 bis 5 Minuten) eine komplette Darstellung der Gefäßsituation mit Darstellungen des venösen Systems, welche mit Hilfe spezieller Filter und einer Kamera aufgenommen werden können. Die Makula ist aufgrund der geringen Durchblutung im gesunden Auge nur als hypofluoreszierender Bereich zu sehen. Die Gefäßwände der

Choroidea sind für die recht großen Moleküle des Natriumfluoreszeins wie alle anderen peripheren Körpergefäße durchgängig und es ergibt sich eine schwache Hintergrundfärbung des Angiogrammes, wobei sich die Gefäße der Choroidea selbst kaum darstellen.

Die Gefäßwände der Retinagefäße gehören entwicklungsgeschichtlich dem zentralen Nervensystem an und unterscheiden sich von den Gefäßen der Choroidea durch eine starke Verknüpfung mit Hilfe von Tight - Junctions, sodass hier kein Natriumfluoreszein austreten kann. Eine Ausnahme stellen hierbei neugebildete Gefäße dar, welche eine unzureichende Tight - Junctions – Verknüpfung aufweisen und so für den Farbstoff teils durchlässig sind. Solche Gefäße findet man zum Beispiel bei der proliferativen diabetischen Vitreo - Retinopathie (PDVR) und bei einer feuchten AMD. Das Eindringen von Farbstoff aus der Choroidea in den subretinalen Raum wird durch das retinale Pigmentepithel verhindert.¹⁵

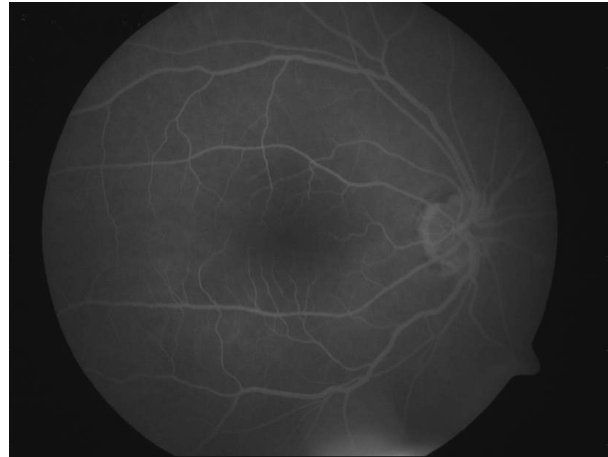
Zur Durchführung dieser Untersuchung wird dem Patienten zunächst das Fluoreszein in eine kubitale Vene gespritzt, von wo aus es nach wenigen Sekunden im Auge anflutet. Hierbei stellen sich zunächst in der arteriellen Phase die Arterien dar, bevor sich anschließend auch die Venen füllen und das Medikament wieder abflutet. In den einzelnen Phasen dieser An - und Abflutung werden dann mehrere Bilder von beiden Augen gemacht. In unserer Untersuchungsreihe wurde die Frühphase auf dem nichtoperierten Auge durchgeführt, um die Art einer möglichen CNV besser beurteilen zu können.

Nebenwirkungen dieser Untersuchungen liegen in einer Gelbfärbung der Haut des Patienten sowie des Urins, wenn das Medikament ausgeschieden wird, kurz auftretender Übelkeit und einer möglichen allergischen Reaktion auf das Medikament, welche sich durch Hautjucken, Hautausschlag, Herz – Kreislauf – und Atemstörungen bemerkbar macht und bis zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge führen kann.

Alle Patienten dieser Untersuchungsreihe wurden über die Risiken dieser Untersuchung aufgeklärt und von den 21 Patienten haben 19 schriftlich eingewilligt, sich dieser Untersuchung zu unterziehen.



Nativaufnahme



Späte Phase mit Darstellung des Gefäßsystems

3.2.8. Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem hochauflösenden Echtzeit Ultraschallgerät vorgenommen. Das Gerät arbeitet mit einem 10 MhZ Schallkopf und wurde von der Firma Innovativ Imaging Inc. hergestellt.

Die Ultraschalltechnik bedient sich dem sogenannten Echo – Impuls – Verfahren.

Hierbei wird ein Impuls von einem piezoelektrischen Kristall innerhalb des Schallkopfes in Schallwellen umgewandelt, welche sich in dem zu untersuchenden Gewebe ausbreiten und an Grenzflächen teilweise oder vollständig reflektiert werden. Das durch die Reflektionen entstehende rücklaufende Echo wird wiederum von dem Schallkopf empfangen und je nach Modus in ein eindimensionales Tiefenbild (A – Modus) oder ein zweidimensionale Graustufenbild (B – Modus) umgesetzt. Vorteile dieser Technik sind die höhere Auflösung als bei einer CT oder MRT Untersuchung, eine fehlende Invasivität, keine Strahlenbelastung und die Tatsache, dass diese Technik sehr preiswert ist.

Der Untersucher, welcher die Ultraschall Untersuchung im Rahmen dieser Studie durchführte, war ein anderer als derjenige, welcher die OCT Untersuchung durchführte. Die Aufnahme wurden durch das geschlossene Lid hindurch im B-Modus aufgenommen. Falls eine Darstellung im B - Modus nicht möglich oder unzureichend war, wurde zusätzlich noch eine Aufnahme im A – Modus gemacht.

Während der Ultraschalluntersuchung wurde primär die Situation des Glaskörpers beurteilt, und in diese folgenden Stadien eingeteilt:

- 1 ohne Reste, bzw. nicht vorhanden
- 2 vorhanden mit vollständiger Anlage an die Retina
- 3 vorhanden mit teilweiser Ablösung von der Netzhaut unter Anlage an der Makula
- 4 vorhanden unter vollständiger Ablösung von der Netzhaut

Zusätzlich wurde die Anlage der Netzhaut an beiden Augen mitbeurteilt.

3.2.9. Methode der Literatursuche

Für die Suche nach den dieser Arbeit zugrundeliegenden wissenschaftlichen Artikeln wurde PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) genutzt.

Die primäre Literatursuche wurde anhand der Schlüsselwörter age-related macular degeneration als eigenständiger Begriff und in Kombination mit prevalence, risk factors, treatment, complement, drusen, genetics, Factor H gene, inflammation, posterior vitreomacular adhesion, posterior vitreous detachment und anomalous posterior vitreous detachment durchgeführt.

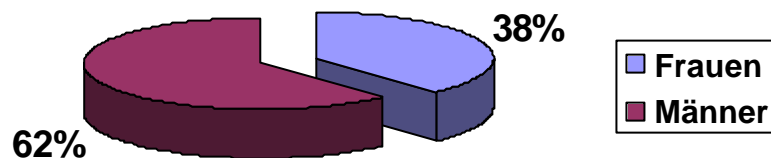
Zusätzliche Hinweise ergaben sich durch Literaturangaben innerhalb der gefundenen Dokumente des ersten Suchdurchlaufes. Die Verfügbarkeit wurde durch die Einbindung von Suchmaschinen wie z.B. www.google.de erhöht.

Letztes Datum der Literatursuche war der Oktober 2009.

4. Ergebnisse

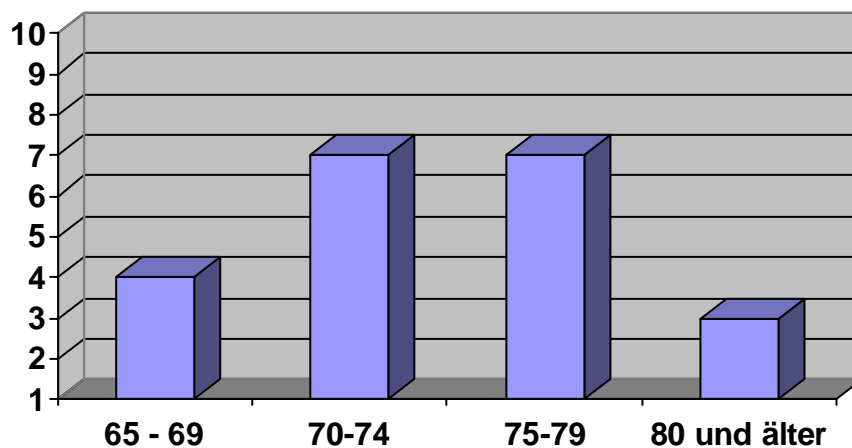
4.1. Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten

Von den 21 Patienten, welche zur Untersuchung einbestellt wurden, waren 13 Patienten männlich und 8 weiblich.



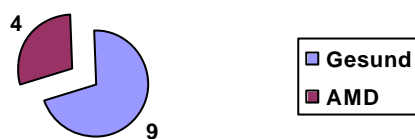
Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 73,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 65 und der älteste Patient 81 war. Die Frauen waren im Durchschnitt fast 4 Jahre älter als die Männer (76,1 Jahre).

Altersverteilung der Patienten



Der Altersdurchschnitt bei den Patienten ohne AMD lag bei 75 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten mit AMD lag bei 70,2 Jahren. Unter den fünf Patienten, bei denen eine AMD diagnostiziert wurde, befanden sich 4 Männer und eine Frau.

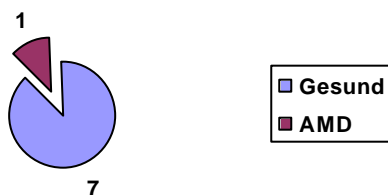
Absolute Verteilung Männer



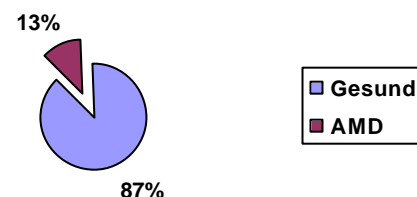
Prozentuale Verteilung Männer



Absolute Verteilung Frauen



Prozentuale Verteilung Frauen



4.2. Diagnoseverteilung

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien ergab sich folgende Verteilung für die Indikationen der Pars Plana Vitrektomie bei den Studienpatienten. Fünf Patienten waren aufgrund einer persistierenden peripheren rhegmatogenen Ablatio auf einem Auge vitrektomiert worden. Vier Patienten entwickelten nach einer Katarakt - Operation eine Pseudophakie - Amotio, sowie drei weitere Patienten während einer Katarakt - Operation eine Kapselruptur mit Kernverlust in den Glaskörperraum.

Eine persistierende Blutung unklarer Genese in den Glaskörperraum war in drei Fällen Grund für die Vitrektomie. In zwei weiteren Fällen war der Eingriff aufgrund eines Venenastverschlusses mit anschließender Blutung in den Glaskörperraum

vorgenommen worden, und in einem weiteren Fall war der Grund für die PPV in einem phakolytischen Glaukom zu finden.

An relevanten aktuellen Diagnosen fanden sich unter den Studienpatienten neben den unter 3.4 erläuterten Implantationen von Kunstlinsen noch zwei Fälle mit zystoidem Makulaödem auf jeweils einem Auge, zwei Fälle eines Pseudoexfoliationssyndroms, zwei weitere Fälle einer zarten epiretinalen Gliose, sowie drei Patienten mit chronischem Glaukom.

4.3. Visuswerte

Erhoben wurde bei den operierten Augen die zum Zeitpunkt der PPV besten postoperativ gemessenen Visuswerte im Vergleich zu den aktuellen Visuswerten.

Bei den nicht operierten Augen wurde der damalige prä - operativ gemessene Visuswert zum Vergleich herangezogen. In beiden Fällen lag eine Zeitspanne von mindestens 8 Jahren und maximal 15 Jahren zwischen den zwei Messzeitpunkten.

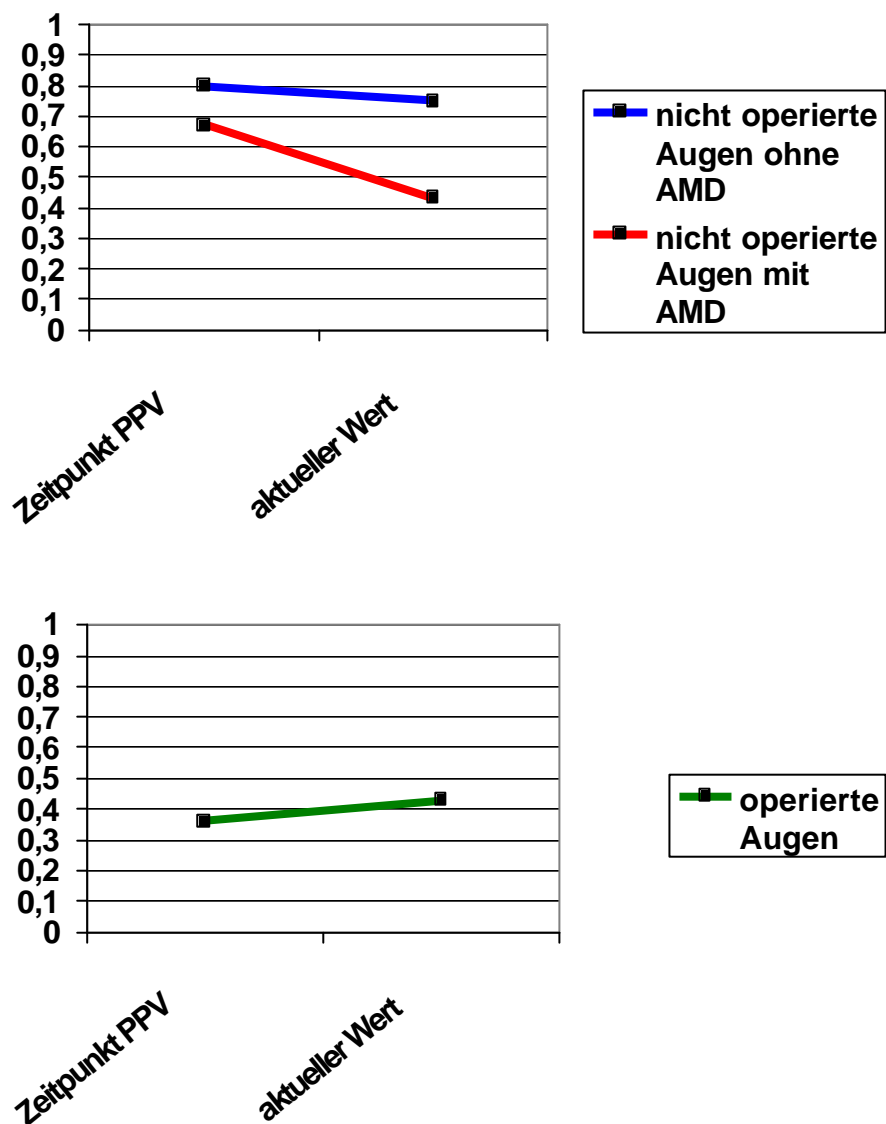
Von den 21 damals operierten Augen, welche keinerlei Anzeichen einer AMD zeigten, ergab sich nach geometrischer Mittelung der Visuswerte (da die Visusabstufungen logarithmisch vorgenommen werden, ist der Mittelwert die n-te Wurzel aus dem Produkt der logarithmischen Einzelwerte) eine Visusverbesserung von damals 0,36 auf heute 0,43.

Von den 21 nichtoperierten Augen zeigten 16 Augen keinerlei Anzeichen einer AMD und fünf Augen Anzeichen einer frühen AMD.

Bei den 16 gesunden Augen sank der Visus innerhalb des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 0,8 auf 0,75.

Bei den 5 an der AMD erkrankten Augen sank der Visus im gleichen Zeitraum durchschnittlich von 0,67 auf 0,43.

4.3.1.1 Visusverlauf der einzelnen Gruppen



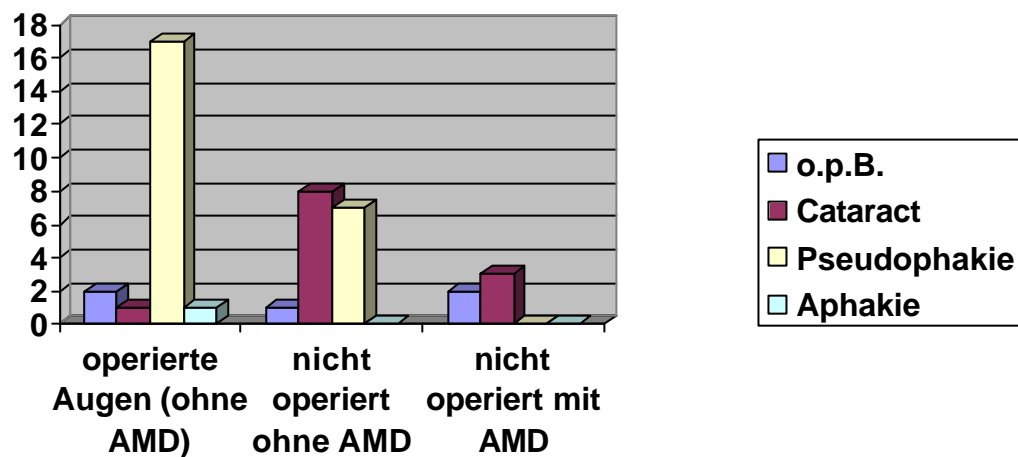
4.4. Linsenstatus

Von den 21 operierten Augen ohne AMD war der Befund der Linsen in 2 Fällen unauffällig, in einem Fall bestand eine Katarakt, in 17 Fällen war bereits eine Intraocularlinse implantiert worden, in einem Fall bestand Aphakie.

Von den 16 nicht operierten Augen, bei denen keine AMD bestand, waren die Linsen in einem Fall ohne auffälligen Befund. In 8 Fällen bestand eine unbehandelte Katarakt, und eine Intraokularlinse war bereits in 7 Fällen eingesetzt worden.

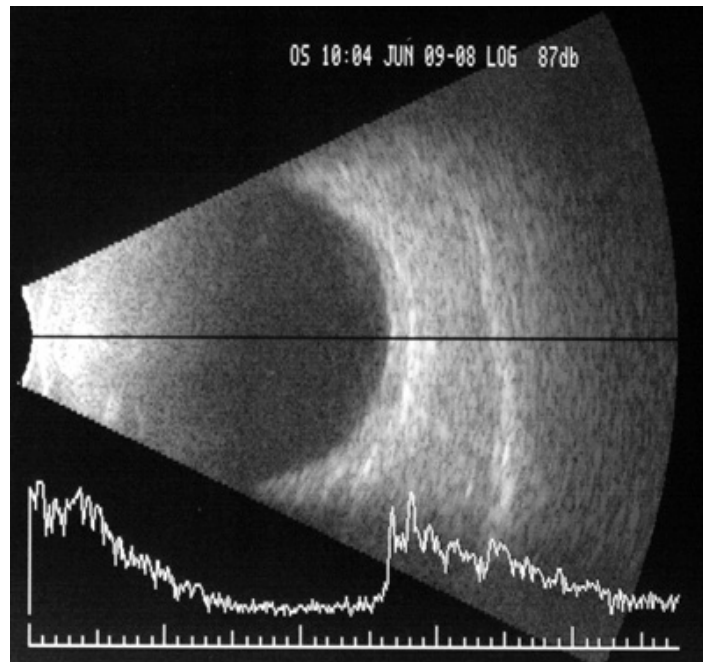
Bei den fünf Augen, bei denen eine AMD festgestellt wurde, waren in zwei Fällen die Linsen ohne pathologischen Befund und in den anderen drei Fällen zeigte sich eine bestehende Katarakt. Eine bereits durchgeführte Katarakt Operation lag bei keinem der Patienten vor.

Linsenstatus der Patienten

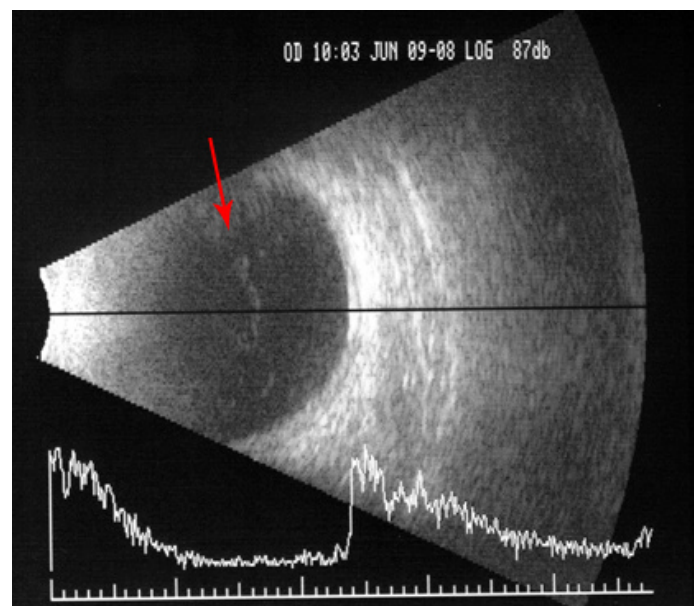


4.5. Glaskörperstatus

Bei allen 21 Patienten wurde zur Ermittlung des Glaskörperstatus zunächst eine Funduskopie und anschließend eine Ultraschalluntersuchung sowie eine OCT Untersuchung an beiden Augen vorgenommen. Insgesamt wurden auf diese Weise 42 Augen untersucht. Dabei wurde eine Einteilung nach den Kategorien „GK ohne Reste nicht vorhanden“, „GK vorhanden mit vollständiger Anlage an die Netzhaut“, „GK vorhanden mit teilweiser Ablösung von der Netzhaut unter Anlage an der Makula“ und „GK vorhanden unter vollständiger Ablösung von der Netzhaut“ vorgenommen.

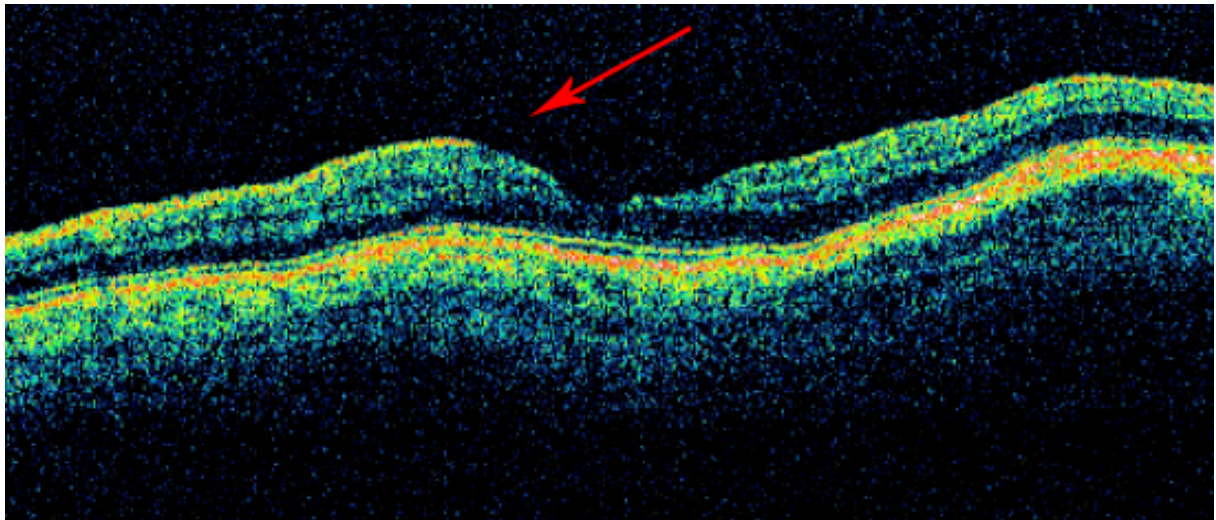


Patient ohne Glaskörperreste

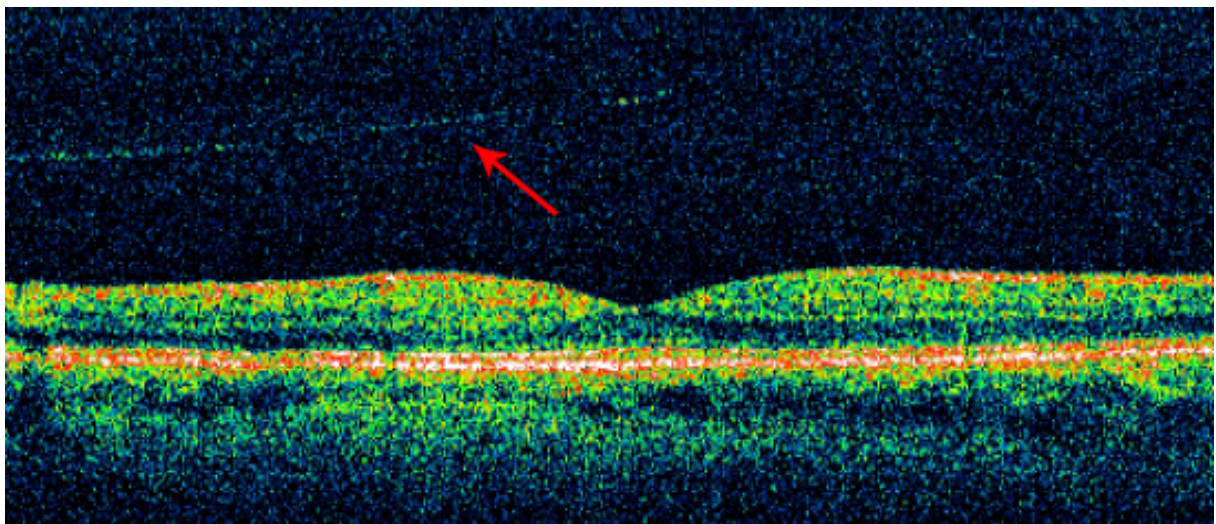


Patient mit abgehobenem Glaskörper

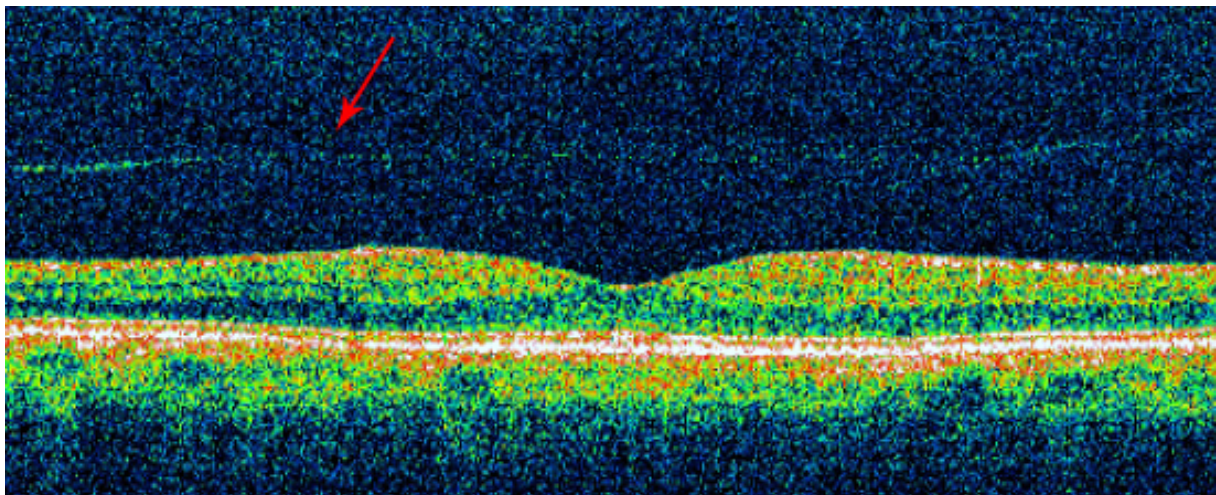
Zur zusätzlichen Validierung der Ergebnisse wurde außerdem noch auf 42 Augen eine OCT Untersuchung durchgeführt, um eine Ablösung oder Anlage des Glaskörpers an der Makula sichtbar zu machen.



Patient mit anliegendem Glaskörper im Bereich der Makula und Verdickung der Netzhaut



Patient mit abgehobenem Glaskörper im Bereich der Makula (Beispiel 1)



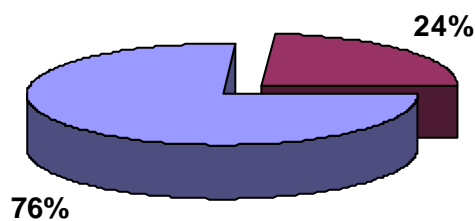
Patient mit abgehobenem Glaskörper im Bereich der Makula (Beispiel 2)

Von den 21 untersuchten Patienten waren 10 auf dem linken Auge vitrektomiert worden und 11 auf dem rechten Auge. Bei keinem der vitrektomierten Augen zeigten sich Glaskörperreste im Ultraschall.

Auf den Partneraugen der am linken Auge Operierten zeigte sich in Funduskopie, Ultraschall und OCT in 7 Fällen eine vollständige hintere Glaskörperabhebung und in 3 Fällen lag der Glaskörper an der Makula noch an. Häufiges Problem der OCT Untersuchung des Glaskörperstatus war hierbei, dass das OCT zwar die Makula in der ganzen Breite erfassen kann, falls der Glaskörper sich aber schon zu weit von der Makula abgehoben hat, dieser vom OCT nicht erfasst werden kann. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der OCT Untersuchung durch die der Funduskopie sowie des Ultraschalls ergänzt.

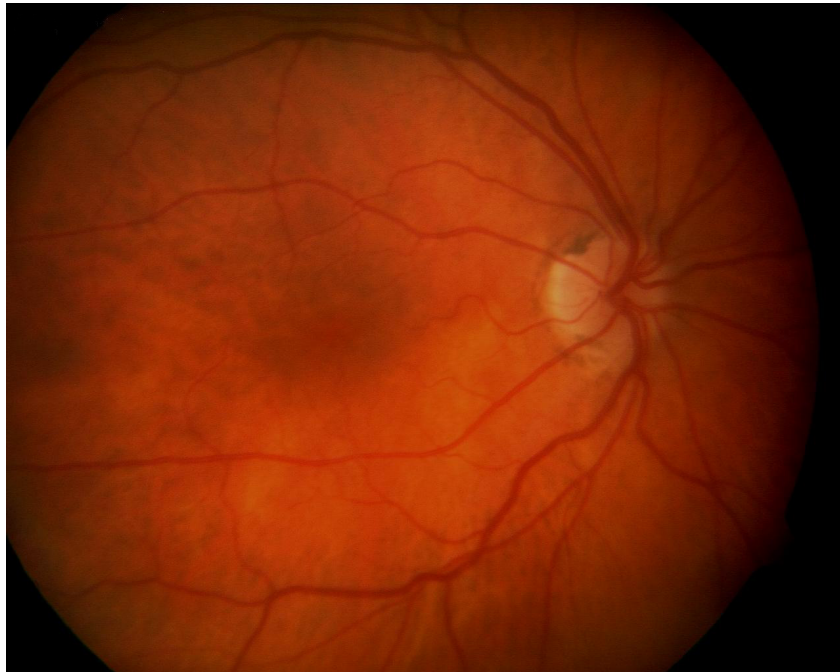
Auf den Partneraugen der am rechten Auge Operierten zeigte sich in 9 Fällen eine vollständige hintere Glaskörperabhebung und in 2 Fällen lag der Glaskörper noch an. Insgesamt fand sich dementsprechend in 21 nichtoperierten Augen in 16 Fällen eine vollständige hintere Glaskörperabhebung und in 5 Fällen eine bestehende Anheftung an der Retina im Bereich der Makula.

Glaskörperstatur der Patienten



4.6. AMD - Status

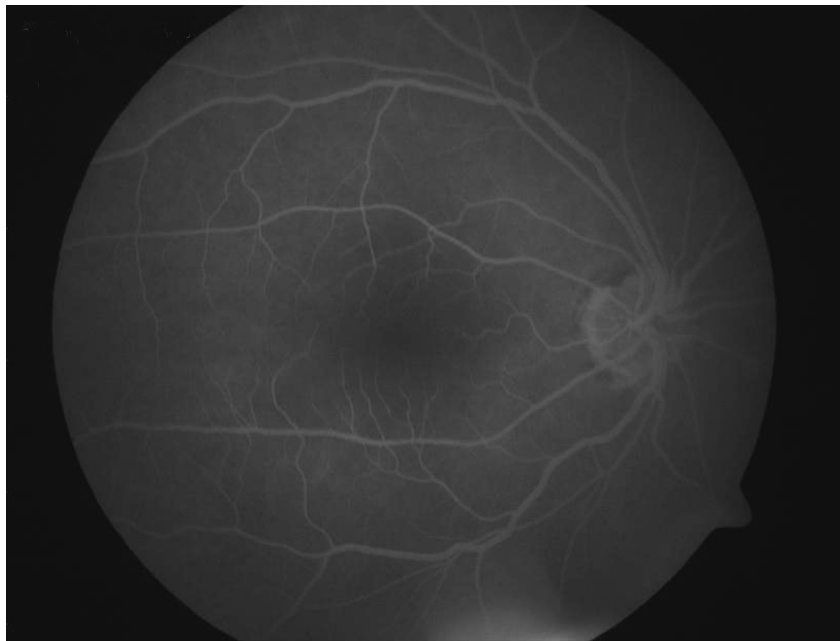
Zur Erhebung des AMD Status wurden eine Funduskopie sowie eine Fluoreszenz - Angiographie durchgeführt. Der Fluoreszenz Angiographie unterzogen sich von den 21 teilnehmenden Patienten nur 19. Die zwei verbleibenden verweigerten die Untersuchung aufgrund der möglichen Nebenwirkungen.



Nativ Aufnahme des Fundus eines makulagesunden Patienten



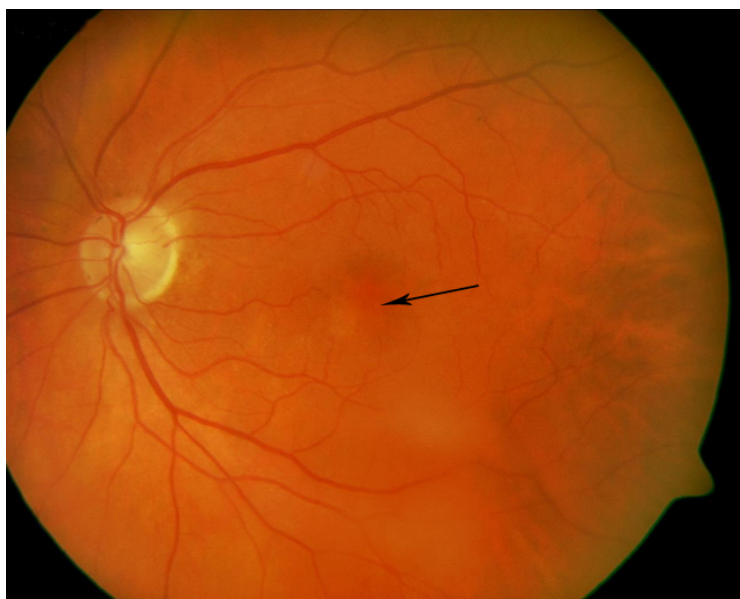
Fluoreszenz Angiographie eines makulagesunden Patienten (Frühphase)



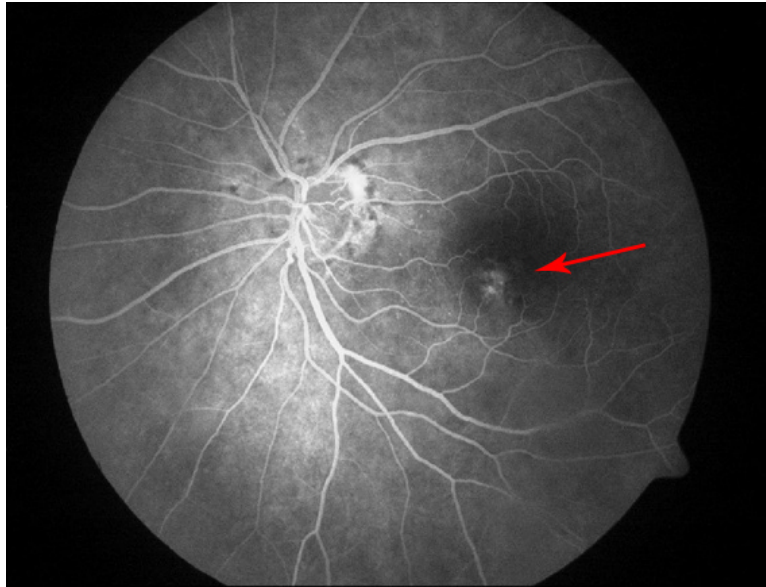
Fluoreszenz Angiographie eines makulagesunden Patienten (Spätphase)

In der Funduskopie zeigten sich bei fünf Augen Zeichen einer leichten AMD.

In der Angiographie konnte eine leichte AMD in einem der fünf Fälle anhand einer deutlichen Hyperfluoreszenz festgestellt werden. In diesem Fall zeigten sich abweichend vom normalen Bild trockene Pigmentepithelveränderungen.



Patient mit trockenen AMD Veränderungen in der Nativaufnahme der FAG



Patient mit trockenen AMD Veränderungen in der Spätaufnahme der FAG

Von den restlichen 37 Augen, welche in der Funduskopie unauffällig erschienen waren, zeigten die 33 mittels FAG untersuchten Augen ein unauffälliges Bild in der Fluoreszenz – Angiographie.

Auf keinem der operierten Augen waren Anzeichen für eine AMD zu finden. Weder Pigmentepithelverschiebungen, Drusen noch eine CNV waren zu beobachten.

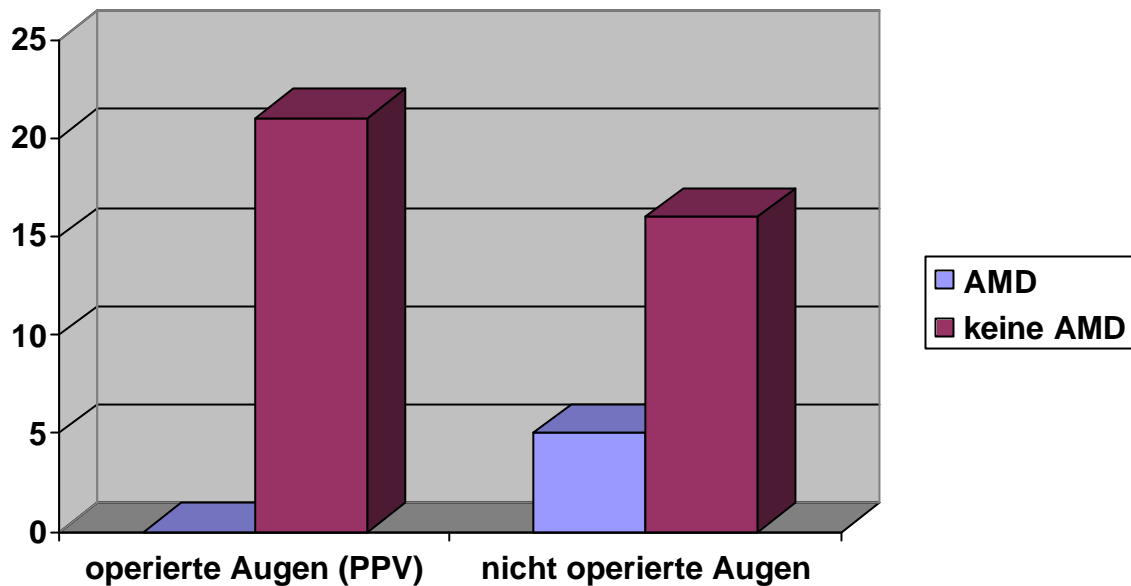
Auf den nichtoperierten Augen zeigten fünf Augen die leichte Form einer AMD mit Pigmentepithelverschiebungen, die restlichen 16 Augen zeigten sowohl klinisch wie auch im OCT oder FAG keine Anzeichen einer AMD.

Keines der untersuchten Augen zeigte eine fortgeschrittene Form der AMD (CNV oder GA).

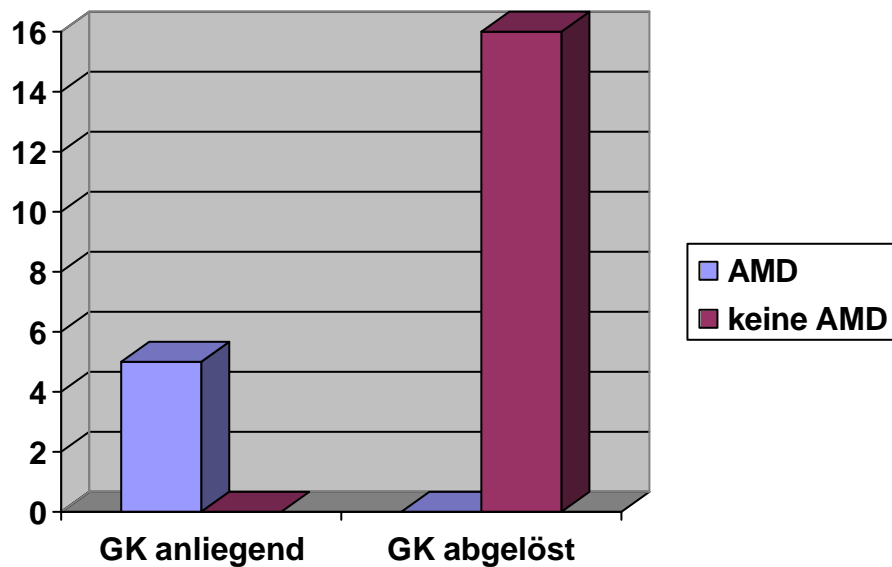
In den Augen, bei denen der Glaskörper sich bereits vollständig gelöst hatte, zeigte keines Anzeichen einer AMD.

In den Augen, in denen der Glaskörper noch an der Makula anlag, zeigten alle 5 Augen die leichte Form einer AMD. Auf dem jeweiligen operierten Partnerauge zeigten sich keine Anzeichen einer AMD.

Auftreten einer AMD bei operierten und nicht operierten Augen



Auftreten einer AMD bei nichtoperierten Augen nach GK Status eingeteilt

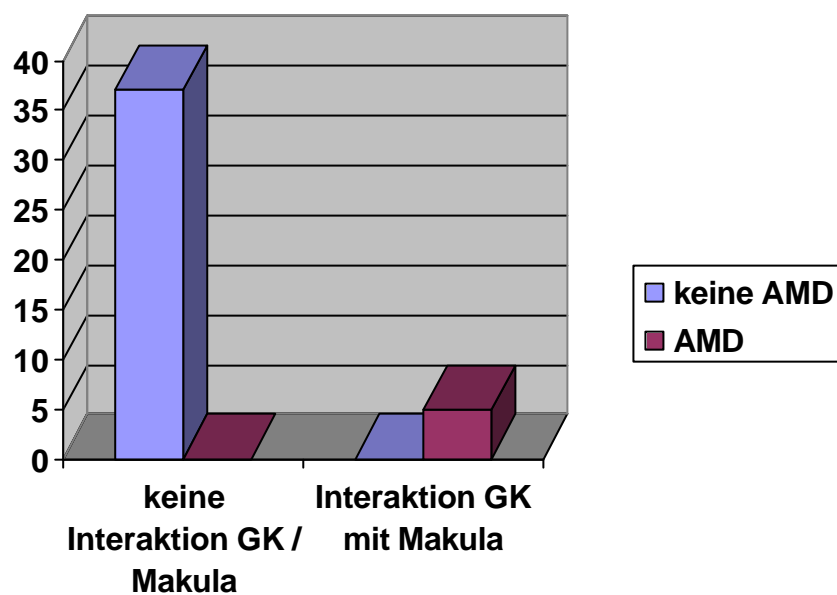


Zusammenfassend lässt sich bei den Ergebnissen sagen, dass alle 35 Augen bei denen der Glaskörper entweder nicht mehr vorhanden war oder durch eine

vollständige Ablösung von der Retina keine Verbindung mehr zur Makula hatte, sich keine Anzeichen einer AMD finden ließen.

In den 5 Fällen, in denen der Glaskörper durch eine unvollständige Abhebung von der Retina im Bereich der Makula noch anlag, zeigten sich in jedem der Fälle die leichte Form einer AMD mit Pigmentepithelverschiebungen.

Vergleich Interaktion vs. keine Interaktion im Verhältnis zum Auftreten einer AMD



Aus denen in dieser Studie gewonnenen Daten lässt sich folgende Kreuztabelle erstellen.

Kreuztabelle

GK Status		GK anliegend	GK abgehoben
AMD	ja	5	0
	nein	0	37

Aufgrund der bei geringer Stichprobenzahl gewonnenen Werte lassen sich Maßzahlen wie ‚Relatives Risiko‘ und ‚Odds Ratio‘ nicht berechnen.

$$RR = \frac{5 / (5+0)}{0 / 37} \quad \text{nicht berechenbar}$$

$$OR = \frac{5 \times 37}{0 \times 0} \quad \text{nicht berechenbar}$$

4.7. Übersichtstabelle klinische Daten aller Patienten

Pat. Nr.	Alter / Geschlecht	Prä - OP Visus		Akt. Visus		PPV	GK Status nicht vitrektomiertes Auge	AMD Status Auge mit PPV	AMD Status Partnerauge
		RA	LA	RA	LA				
1	73 / M	0,8	0,3	0,50	0,08	LA	Anliegend	Keine AMD	AMD
2	77 / M	0,5	0,7	0,50	1,00	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
3	65 / M	0,3	0,2	0,10	0,10	LA	Anliegend	Keine AMD	AMD
4	68 / M	0,3	0,5	0,50	0,20	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
5	76 / M	1,0	1,0	0,60	1,00	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
6	71 / M	1,0	0,8	1,00	0,90	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
7	81 / M	0,8	1,0	0,60	0,80	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
8	71 / W	0,3	1,0	0,80	1,20	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
9	75 / W	0,9	0,7	0,70	1,00	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
10	81 / W	0,5	0,4	0,30	0,80	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
11	77 / W	0,4	0,8	0,30	0,70	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
12	71 / M	0,6	0,9	0,60	0,60	RA	Anliegend	Keine AMD	AMD
13	73 / W	0,8	0,2	0,50	0,50	LA	Anliegend	Keine AMD	AMD
14	80 / M	0,1	0,9	0,30	0,90	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
15	69 / M	0,6	1,2	0,40	1,00	RA	Anliegend	Keine AMD	AMD
16	70 / M	1,0	1,0	1,00	1,00	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
17	74 / W	0,1	0,3	0,30	1,00	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
18	75 / M	1,2	0,1	1,00	0,10	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
19	79 / W	0,125	0,8	0,60	0,60	RA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
20	66 / M	1,0	1,2	1,20	0,90	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD
21	79 / W	0,8	0,3	0,70	0,80	LA	Abgelöst	Keine AMD	Keine AMD

5. Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit der Erforschung eines Zusammenhanges zwischen der Anheftung des Glaskörpers an der Makula und der Entstehung einer AMD.

Sie soll erste Grundlagen für die Thesis liefern, dass eine Ablösung des Glaskörpers von der Makula sich protektiv auf die Entwicklung einer AMD auswirken kann und eine persistierende Glaskörperanheftung an der Makula zu der Entwicklung einer AMD beitragen kann. Die Studienlage zu diesem Thema ist bis heute sehr begrenzt. Erst wenige Arbeiten haben sich bislang mit diesem Thema beschäftigt, auch wenn schon länger vermutet wird, dass hier ein Zusammenhang besteht. Bisherige Studien basierten zudem auf einer Umkehrung des Ursache – Wirkung – Prinzips. Es wurde jeweils bei Erfolg (Entstehung einer AMD) bzw. Nichterfolg (keine AMD) die Häufigkeit der maßgeblichen Ursache ermittelt (Glaskörper anliegend oder abgelöst). Diese Studie ermittelt zunächst das Vorliegen der maßgeblichen Ursache (Glaskörperstatus) und misst anschließend das Auftreten der Folge (AMD).

Das Ergebnis dieser Studie wird mit den Ergebnissen bisheriger nationaler und internationaler Publikationen verglichen und diskutiert. Hierbei ist zu erwähnen, dass dieser Studie ein vorselektiertes Patientgut zu Grunde lag und sowohl die geringe Fallzahl wie auch die fehlende Randomisierung eine weitere Evaluierung der Ergebnisse in großen internationalen Studien nötig machen. Die Ergebnisse lassen aber durchaus einen ersten Schluss darauf zu, ob die These weiterer Nachforschungen bedarf.

5.1. Alters und Geschlechtsverteilung

Die derzeitige Studienlage beschreibt einen starken Anstieg der AMD Fälle mit steigendem Alter. Das mittlere Alter der Diagnosestellung wird mit 65 bis 70 Jahren angegeben.¹⁷ Frühe Formen der AMD werden schon in jungem Alter von 45 Jahren beschrieben, jedoch ist dieser Anteil als eher gering zu betrachten. Aktuelle Publikationen sprechen von 0,2 bis 2 % der 45 bis 53 jährigen, die eine frühen Form der AMD entwickelt haben. Die späte Form der AMD ist in diesem Altersbereich nur äußerst selten vertreten.^{32, 36, 64} Die Anzahl der AMD Patienten steigt jedoch bis ins

hohe Alter stetig an. Bei den 75 bis 85 Jährigen wird der Prozentsatz der an einer frühen AMD Erkrankten in verschiedenen Studien bereits je nach Studie mit 13 bis 25 % beziffert. Auch der Prozentsatz der an einer späten Form der AMD Erkrankten steigt in diesem Altersegment stark an. In mehreren großen Studien wurden Zahlen von 0,2 bis 9 % erhoben.^{32, 36, 64}

Auch heute schon nimmt man eine starke Zunahme der Erkrankungen in naher Zukunft an, deren Ursache im steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung zu suchen ist. Aktuelle Studien gehen von einer Verdopplung der Neuerkrankungen an einer AMD bis zum Jahre 2020 aus.^{10, 37}

In der vorliegenden Studie lag das durchschnittliche Alter der Patienten, bei denen eine frühe Form der AMD diagnostiziert wurde, bei 70 Jahren. Das Gesamtkollektiv hatte hierbei ein durchschnittliches Alter von 73 Jahren. In dieser Altersgruppe wurden in großen Studien eine Prävalenz von 8 bis 15 % festgestellt.^{36, 69}

In unserer Studie lag der Anteil der an einer frühen AMD Erkrankten bei 23 %. Diese Schwankung lässt sich aber aufgrund der geringen Fallzahl und dem vorselektierten Patientengut erklären. Eine späte AMD hätte rein statistisch je nach Studie bei einer Fallzahl von 21 Patienten bis zu 2 mal auftreten können, jedoch sind in verschiedenen Studien auch Prävalenzen unter 1 % gemessen worden. Somit ist es durchaus wahrscheinlich, bei einer Fallzahl von 21 Patienten, bei welchen zudem bei einem Großteil der Glaskörper bereits abgehoben war, keinen Patienten mit einer späten AMD vorzufinden. Die in dieser Arbeit erhobene These, welche durch zahlreiche internationale Studien gestützt wird, geht davon aus, dass ein abgehobener Glaskörper sich protektiv auf die Entwicklung einer AMD auswirkt. Daher scheint das seltene Auftreten einer frühen AMD und das Fehlen von Fällen einer späten AMD bei gleichzeitig hohem Prozentsatz vollständiger hinterer Glaskörperabhebungen bei den Patienten diese These zu unterstützen.

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich in den neuesten Studien kein Unterschied im Auftreten einer AMD zwischen den einzelnen Geschlechtern.^{36, 64} In der hier vorliegenden Studie zeigte sich jedoch eine ungleiche Geschlechterverteilung. Von 13 Männern waren 4 (31%) und von 8 Frauen 1 (13 %) an einer frühen Form der AMD erkrankt. Diese Zahlen sind jedoch ebenfalls aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht repräsentativ.

5.2. Visusverlauf

Bei der Beurteilung des Visusverlaufes muss berücksichtigt werden, dass bei den operierten Auge der präoperative Visuswert aufgrund von Blutungen oder ähnlichem meist nicht verwertbar war und der bei Entlassung erhobene Visus wegen der postoperativen Reizung des Auges sowie der Hornhaut und Nachblutungen meist nur geringfügig besser war. Hierbei werden oft falsch niedrige Werte gemessen, da die Patienten erst nach einigen Monaten ihre vollständige Sehkraft wiedererlangen, die Nachkontrollen meist jedoch beim niedergelassenen Augenarzt erfolgen, weswegen uns keine Daten zum Vergleich vorlagen. Dennoch wurden die postoperativen Visus Werte zum Vergleich herangezogen, was trotz gesunder Makula zu niedrigen Durchschnittswerten in der Visusbestimmung der operierten Augen führte. Somit ist ebenfalls das scheinbare Ansteigen der Visuswerte der operierten Augen zu erklären. Subjektiv äußerten die meisten Patienten, dass das Sehen auf dem operierten Auge seit der Zeit nach der Operation gleichgeblieben sei. Das Auftreten einer AMD, besonders der späten Form, ist in den meisten Fällen mit einem starken Abfall des Visus verbunden. Bei den frühen Formen der AMD ist der Visusabfall jedoch meist gering und kann von einem zweiten gesunden Auge kompensiert werden, ohne dass der Patient Veränderungen bemerkt. Auch in unseren Fällen bemerkte keiner der fünf Patienten einen merklichen Visusverlust auf dem Auge, auf dem die AMD später festgestellt worden war. Jedoch ist festzustellen, dass bei den Patienten, bei denen eine AMD auf einem Auge festgestellt wurde, in 3 von 5 Fällen zusätzlich eine Katarakt auf dem selben Auge vorlag, wobei das Partnerauge bereits durch eine Intraokularlinse versorgt worden war oder keine Katarakt aufwies, somit mit diesem auch ein besserer Visuswert erreicht werden konnte (siehe Kap. 4.3).

5.3. Linsenstatus

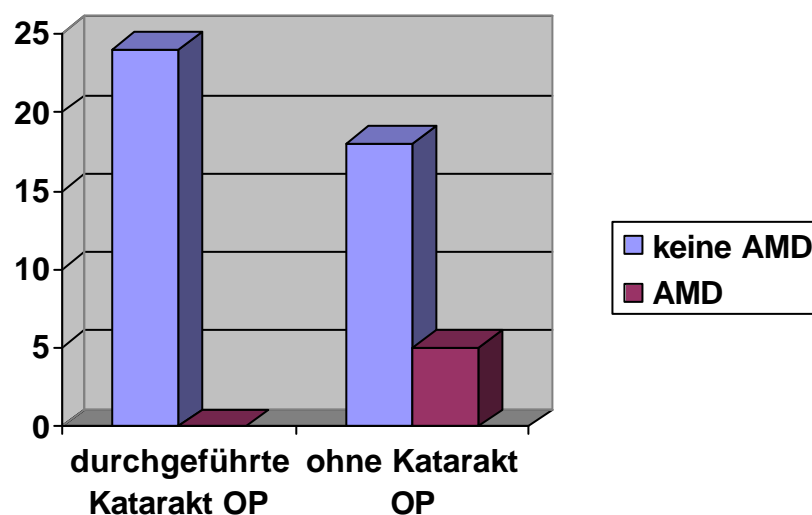
Große internationale Studien wie die Beaver Dam Eye und die Blue Mountain Eye Study haben schon in den letzten Jahren gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AMD, sowohl in Form der frühen wie auch der späten

AMD, und einer Katarakt Operation besteht. Es kann allerdings nicht sicher gesagt werden, ob Augen aufgrund einer Katarakt operiert wurden, die neben der Katarakt noch eine AMD aufwiesen, welche eine weitere Sehverschlechterung mit sich brachte, oder ob das Trauma der Operation und die inflammatorische Begleitreaktion zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer AMD führten. Man kann also nur von einer positiven Korrelation sprechen, in der Ursache und Wirkung bis jetzt noch nicht genau geklärt sind.³⁴

Von den 42 untersuchten Augen waren 24 Augen bereits mit einer Intraokularlinse aufgrund einer Katarakt versorgt worden. Bei 17 von diesen 24 Augen war zusätzlich in der gleichen Operation auch noch der Glaskörper entfernt worden. In keinem der 7 nicht vitrektomierten Augen, wie auch in keinem der 17 vitrektomierten Augen, welche mit einer Kunstlinse versorgt wurden, ließen sich Anzeichen einer AMD finden. Im Gegenzug hierzu fanden sich unter den 18 Augen, die keiner Katarakt Operation unterzogen wurden, alle 5 Fälle, die eine frühe Form der AMD aufwiesen.

Unter diesen fünf Patienten bestand auf dem Auge, auf dem die AMD nachgewiesen wurde, in 3 Fällen eine Katarakt und in 2 Fällen war die Linse unauffällig. Bei 2 von 3 Fällen, bei denen auf dem nichtoperierten Auge eine Katarakt und eine AMD nachgewiesen worden waren, war auf den Partneraugen bereits eine Intraokularlinse eingesetzt worden.

Auftreten von AMD bei kataraktoperierten Augen im Vergleich zu nicht - kataraktoperierten Augen



Trotz der geringen Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl kann man somit die These unterstützen, dass eine AMD nicht direkt durch die Katarakt Operation bedingt wird, sondern in den meisten Fällen die Kombination einer Katarakt und einer AMD auf demselben Auge aufgrund des zusätzlichen Visusverlustes zu einer Katarakt Operation führt.

Vergleich des Linsenstatus beider Auge der Patienten mit AMD

Patientennr.	Vitrektomiertes Auge		Nicht-vitrektomiertes Auge	
	Linsenstatus	AMD Status	Linsenstatus	AMD Status
12	IOL	Keine	Cat.	Leichte
13	IOL	Keine	Cat.	Leichte
15	IOL	Keine	o.p.B	Leichte
3	o.p.B.	Keine	Cat.	Leichte
1	o.p.B	Keine	o.p.B	Leichte

5.4. Glaskörperstatus

Die Häufigkeit einer partiellen oder vollständigen Glaskörperabhebung in den einzelnen Altersegmenten wird derzeit heftig diskutiert. Gesichert ist jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen hinteren Glaskörperabhebung mit dem Alter zunimmt. Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen sind hohe Myopie und weibliches Geschlecht. In der Altersgruppe der unter 40jährigen werden Zahlen von 10 % diskutiert, während der Anteil bei den 65 – 70 jährigen schon um die 30 % betragen dürfte. Dieser Anteil steigt dann bei den über 70 Jährigen auf bis zu 60 % an.^{29, 72}

In der vorliegenden Studie betrug der Altersdurchschnitt 75 und von den 21 untersuchten Auge, bei denen der Glaskörper noch vorhanden war, erwies sich dieser in 76 % der Fälle als abgelöst.

Diese hohe Zahl kann dadurch zustande kommen, dass es sich bei den hier untersuchten Patienten um eine vorselektierte Auswahl handelt, welche schon wegen anderer Augenerkrankungen, wie beispielsweise der rhegmatogenen Ablatio, behandelt wurde, welche teilweise ebenfalls mit der unvollständigen Ablösung des

Glaskörpers zusammenhängen. Die Patienten zeigten also möglicherweise schon eine Neigung zu einer frühzeitigen Ablösung des Glaskörpers. Zudem erschwert auch hier wieder die geringe Anzahl der Patienten einen aussagekräftigen Vergleich.

5.5. AMD Status

5.5.1. Ergebnis dieser Studie

Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse unterstützen die These, dass das Zusammenspiel von Glaskörper und Makula einen Effekt auf die Entstehung einer AMD hat, auch wenn die genaue Ursache weiterhin unklar bleibt. Dass in keinem der 37 Augen, auf denen der Glaskörper nicht mehr vorhanden oder abgelöst war, irgendeine Form der AMD zu beobachten war, während auf den 5 Partneraugen AMD - Frühformen vorkamen, lässt den Schluss zu, dass die Anheftung des Glaskörpers, sei es durch Zug an der Makula oder andere Faktoren, einen verstärkenden Einfluss auf die Entwicklung einer AMD hat.

5.5.2. Pathomechanismus der unvollständigen Glaskörperablösung

Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen, die zu einer unvollständigen Glaskörperabhebung und den damit verbunden Krankheitsbildern führen, sind größtenteils noch unverstanden. Allerdings gibt es Hinweise darauf, wie die Anheftung des Glaskörpers an der Retina eine solch breite Variation von Krankheitsbildern hervorrufen kann.

In mehreren Arbeiten von Sebag und in einer Arbeit von Johnson^{29, 59, 60, 61} wird das Zusammenspiel zwischen Glaskörper und Retina beschrieben. Der vitreale Kortex des Glaskörpers mit seinen Kollagenfasern ist mit der Extrazellulärmatrix der Basallamina der Müllerzellen verbunden. Kommt es im Alter zu einer Verflüssigung des Glaskörpers, so lösen sich in den meisten Fällen die Kollagenfasern von der Extrazellulärmatrix der Müllerzellen, an welche sie mit einer Art „Kleber“ fixiert sind.

In wenigen Fällen bleibt die Ablösung der Kollagenfasern speziell in den Bereichen der stärksten Bindungen, der Makula und der Sehnervenscheibe, bestehen. Johnson fand heraus, dass die klinische Ausprägung davon abhängt, an welcher Stelle der Glaskörper noch anliegt. Genau an dieser Stelle bilden sich dann je nach Lokalisation, Stärke und Größe des anliegenden Areals Blutungen, Netzhautrisse, rhegmatogene Netzhautablösungen, Makulaforamina, traktive Makulaödeme, oder eine Retinochisis im myopen Auge. Mojana et al.⁴³ zeigten in ihrer Arbeit, dass der Ort an dem der Glaskörper an der Makula anliegt und einen Zug auf die Makula ausübt, auch dem Ort der CNV bei der exsudativen Form der AMD entspricht. Somit kann man davon ausgehen, dass auch bei der AMD die unvollständige Glaskörperabhebung eine Rolle spielt.

5.5.3. Unvollständige Glaskörperabhebung und andere

Augenerkrankungen

Auch der Einfluss des Glaskörpers bei anderen Augenkrankheiten wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien belegt.

Capeans¹² beschrieb in seiner Arbeit den Zusammenhang zwischen unvollständiger Glaskörperablösung und der Entwicklung einer proliferativen Retinopathie bei Patienten mit rhegmatogenen Netzhautablösungen. Er stellte fest, dass die Patienten, die präoperativ eine unvollständige Glaskörperabhebung aufwiesen, postoperativ ein höheres Risiko hatten, eine proliferative Retinopathie zu entwickeln als diejenigen Patienten, bei denen keine abnormale Glaskörpersituation vorlag. Auch für andere Krankheiten wie beim vitreoretinalen Traktionssyndrom und dem Makulaforamen spielt die verbliebene Anheftung des Glaskörpers an der Makula eine entscheidende Rolle.

Doi et al.¹⁶ beschrieben in ihrer Arbeit, dass der Glaskörper besonders im Bereich der Makula eine starke Adhäsion besitzt. Sie vermuteten eine tangential kontraktile Kraft, die der Glaskörper ausübt, welche bei Alterungsprozessen bewirkt, dass dieser sich von den Strukturen ablöst. Entscheidend scheint hierbei zu sein, dass die Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Makula und der Sehnervenscheibe besonders stark ist und der kontraktile Kraft überlegen scheint, sodass sich die

Verbindung nicht löst, sondern sich aufgrund der andauernden Zugkraft pathologische Veränderungen wie das Makulaforamen oder das diabetische Makulaödem ergeben.

Zu diesem Schluss kamen auch Hörle et al.²⁴, welche den Effekt der Pars – Plana – Vitrektomie auf die Entwicklung einer diabetischen Makulopathie und einer proliferativen diabetischen Vitreo - Retinopathie (PDVR) in ihrer Arbeit untersuchten. Sie gelangten zu der Erkenntnis, dass ein Entfernen des Glaskörpers das weitere Fortschreiten der Veränderungen am diabetischen Auge je nach Ausprägung verlangsamen bis stoppen kann. Der PPV sei aber auf jeden Fall ein positiver Effekt zuzuschreiben. Die Vermutung liegt folglich nahe, dass der Zug, den der Glaskörper auf die Retina ausübt, entscheidend für das Fortschreiten der Veränderungen verantwortlich ist, und dass mit Entfernen des Glaskörpers, und der damit verbundenen traktilen Kraft, der Zug auf die Retina entscheidend vermindert wird, was anschließend zu einer Besserung der Beschwerden führt.

Sebag et al.^{59, 60, 61} kamen in mehreren Arbeiten zu diesem Thema zu dem Schluss, dass eine unvollständige Glaskörperabhebung (APVD = anomalous posterior vitreous detachment) durch die Verflüssigung des Glaskörpers, der aber weiterhin bestehen bleibenden Verknüpfung der Kollagenfasern des vitrealen Kortex mit der Extrazellulär - Matrix der inneren Begrenzungsmembran der Retina und der damit verbundenen Anheftung des vitrealen Kortex an die Retina für spezielle klinische Symptome verantwortlich ist.

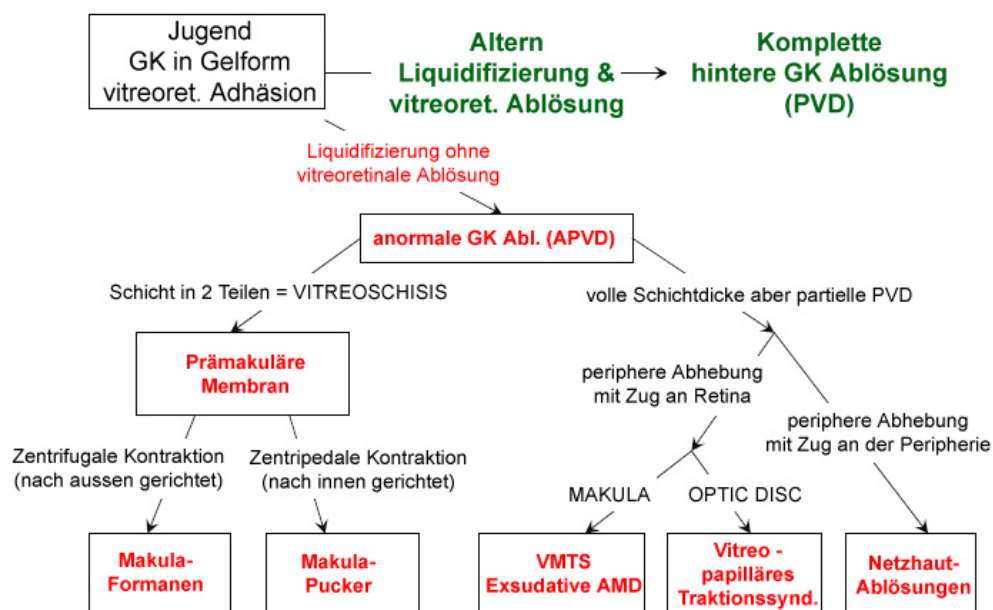


Abbildung übersetzt aus Sebag et al. (2007)⁶⁰

Unterschieden wurden hierbei zwei Arten von unvollständiger Glaskörperablösung, welche je nach Lokalisation in der Peripherie oder zentral unterschiedliche Auswirkungen haben und somit unterschiedliche Veränderungen hervorrufen. Auf der einen Seite kann es zu einer Spaltung des Glaskörper in zwei Teile kommen (Vitreoschisis), wobei ein Teil an der Retina verbleibt und eine prä - makuläre Membran bildet und der andere Teil nach vorne gezogen wird. Der Teil der an der Makula verbleibt, kann jetzt sowohl eine zentrifugale (nach außen gerichtete) Kraft ausüben und zu einem Makulaforamen führen, oder eine zentripedale (nach innen gerichtete) Kraft ausüben und so zu einem Makula Pucker führen. Bei der anderen Art der unvollständigen Glaskörperablösung bleibt der Glaskörper als Ganzes bestehen, löst sich jedoch nur teilweise von der Retina ab. Bei einer peripher verbliebenen Anheftung würde dies zu Netzhautforamen und Netzhautablösungen führen. Sind die verblieben Anheftungen eher zentral, kann es zu pathologischen Veränderungen wie Makulaforamen, Makulapucker, dem Vitreoretinalen Traktionssyndrom (VMTS), Vitreoschisis und dem diabetischen Makulaödem kommen. Neben der starken Anheftung an der Makula besteht auch noch eine weitere, ebenfalls sehr starke Verbindung des vitrealen Kortex zu der Sehnervenscheibe. Auch hier kann bei einer unvollständigen Ablösung mit verbliebenem Glaskörper ein Zug auf die Sehnervenscheibe ausgeübt werden, welche eine Neovaskularisation fördern könnte.

Auch Jalkh und Takahashi et al.²⁸ fanden in ihren Studien heraus, dass eine komplette hintere Glaskörperablösung mit einer niedrigen Inzidenz von Neovaskularisationen bei der diabetischen Retinopathie einhergeht, wohingegen eine unvollständige hintere Glaskörperabhebung einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer Neovaskularisation im diabetischen Auge darstellt.

Zwar nicht zu diesem Thema, aber dennoch mit ähnlichem Ergebnis, untersuchten Schmidt et al.⁵⁶ das Auftreten einer choroidealen Neovaskularisation (CNV) nach einer Behandlung mittels Photodynamischer Therapie (PDT). Sie fanden heraus, dass Patienten mit einer AMD öfter eine inkomplette Abhebung des Glaskörpers vorwiesen als eine komplette und diese Anheftung des Glaskörpers zu einem Fortschreiten oder Wiederauftreten einer CNV nach einer Photodynamischen Therapie führen kann.

5.5.4. Unvollständige Glaskörperabhebung und AMD

Welche Rolle eine unvollständige hintere Glaskörperabhebung bei der AMD genau spielt, ist bis heute noch nicht ausreichend erforscht. Die vorliegende Arbeit und andere internationale Studien geben jedoch Anlass dazu, die Beziehungen zwischen unvollständiger Glaskörperablösung und der Entwicklung einer AMD genauer zu betrachten, da hier offensichtlich ein Zusammenhang besteht.

Im Jahre 1996 erschien die erste Arbeit zu diesem Thema von Weber et al.⁷¹ Damals wurden im Rahmen einer echographischen Studie 251 Augen untersucht. Ziel war es herauszufinden, wie häufig eine hintere Glaskörperabhebung im Alter von 51 bis 89 vorliegt, und ob es Unterschiede im Bezug auf die Entwicklung einer AMD bei anliegendem oder bereits abgelöstem Glaskörper gibt. Die Studie wurde mit 119 Kontrollpatienten und 132 Patienten mit einer AMD durchgeführt und ergab, dass bei den Patienten mit AMD weniger Fälle einer vollständigen Glaskörperabhebung zu finden waren als bei den Kontrollen und im Gegenzug eine inkomplette hintere Glaskörperabhebung statistisch signifikant häufiger zu finden war als bei den Kontrollpatienten ohne AMD.

Im Jahre 2000 untersuchten Ondes et al.⁴⁶ ebenfalls eine Gruppe von 50 AMD Patienten und 50 Kontrollen auf das Vorliegen einer kompletten oder unvollständigen Abhebung des Glaskörpers. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass in 66 % der Fälle mit einer AMD der Glaskörper nicht vollständig abgelöst war und nur in 33 % vollständig abgelöst schien. In der Kontrollgruppe dagegen war in 50 % der Fälle der Glaskörper vollständig abgelöst und in 50 % der Fälle noch anliegend. Die vollständige Glaskörperablösung kam also bei den Fällen mit einer AMD signifikant seltener vor, bzw. der Glaskörper hatte sich in Fällen mit einer AMD signifikant häufiger unvollständig abgelöst oder lag noch an. In dieser Studie fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der trockenen frühen Form der AMD und der späten feuchten Form. Ondes et al. schlossen aus diesen Ergebnissen, dass eine vollständige hintere Glaskörperabhebung eine protektive Rolle in der Entwicklung einer AMD haben könnte. Sie stellten die These auf, dass ein chronischer Zug an der Makula oder die kontinuierliche Exposition mit freien Radikalen und Cytokinen in der Substanz des Glaskörpers eine Ursache dafür sein

könnte, dass sie in Augen mit einem anliegenden Glaskörper eine erhöhte Zahl an Fällen einer AMD fanden.

Schmidt et al.⁵⁶ stellten schließlich in ihrer Arbeit fest, dass Patienten, die sich einer Photodynamischen Therapie bei einer AMD unterzogen hatten, öfter eine inkomplette Abhebung des Glaskörpers aufwiesen als eine komplette Abhebung. Auch sie folgerten aus diesem Ergebnis, dass einer vollständigen Abhebung des Glaskörpers möglicherweise ein protektiver Faktor in der Entwicklung einer AMD zugeschrieben werden kann. Jedoch wurde diese Studie nur mit 10 Augen von 10 Patienten durchgeführt, was die Aussagekraft herabsetzt.

Die aktuellste Studie aus dem Jahre 2008 von Mojana et al.⁴³ untersuchte 170 Augen mit exsudativer und nicht exsudativer AMD sowie einer Kontrollgruppe auf das Vorhandensein von Anheftungen des Glaskörpers und einer traktiven Kraft, welche an der Makula ansetzte. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe der an einer exsudativen AMD erkrankten Patienten bei 27,8 % der Patienten persistierende Anheftungen an der Makula vorhanden waren, in der Gruppe der an einer nicht exsudativen Form Erkrankten 25,4 % und in der Kontrollgruppe 16 % der Fälle Anheftungen zeigten. Der Nachweis eines auf die Makula wirkenden Zuges gelang in der Gruppe der an einer exsudativen AMD Erkrankten in 59 % der Fälle, in der Gruppe der an einer nicht exsudativen Form Erkrankten in 13 % und in der Kontrollgruppe bei 12 % der Fälle.

Eine weitere aktuelle Studie von Krebs und Binder³⁸ sowie eine Studie von Robinson, Krebs und Binder⁵³ aus dem Jahre 2007 und 2009 beschäftigten sich ebenfalls mit der Erforschung der Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung und dem Auftreten einer AMD. Hierbei wurde besonders berücksichtigt, zwischen der frühen trockenen Form und der späten feuchten Form zu unterscheiden, und wenn möglich, Unterschiede in Bezug auf den Glaskörperstatus zu finden. In der ersten Studie von 2007 wurden 3 Gruppen von Patienten gebildet, wobei 50 Augen mit exsudativer AMD, 57 mit nicht exsudativer AMD und 56 Augen von Patienten ohne AMD je in einer Gruppe zusammengefasst wurden, um sie auf das Vorliegen einer unvollständigen Glaskörperabhebung hin zu untersuchen. Krebs und Binder fanden heraus, dass die Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD den geringsten Prozentsatz an kompletten Glaskörperabhebungen aufwies (34%), wohingegen die Gruppen der Patienten mit nicht exsudativer AMD und die Kontrollgruppen in 71 % bzw. 60 % eine

komplette Glaskörperabhebung aufwiesen. Wenn man sich nun den Prozentsatz der Patienten mit vollständiger Glaskörperabhebung in den einzelnen Subgruppen ansieht, so entsteht hier ein ähnliches Bild. Unter den Patienten mit der exsudativen AMD lag bei 36 % der Patienten der Glaskörper im Bereich der Makula noch partiell an. Bei den Patienten mit der nicht – exsudativen AMD nur in 7 % der Fälle und bei den Kontrollpatienten in 11 % der Fälle. Krebs und Binder et al. stellten darüber hinaus noch fest, dass in den Fällen mit einer späten AMD, in denen es bereits zu der Bildung einer choroidealen Neovaskularisation (CNV) gekommen war, die Stelle der CNV mit der Stelle übereinstimmte, an welcher der Glaskörper der Makula noch anlag.

In der zweiten Studie von 2009 konnten Robinson, Krebs und Binder zeigen, dass in Augen mit einer frühen, trockenen AMD in 69 % der Fälle der Glaskörper abgelöst war, in Augen mit einer fortgeschrittenen feuchten AMD nur in 20 % der Fälle. Mittels OCT Untersuchung konnte eine unvollständige Ablösung hingegen in Augen mit feuchter AMD zu 38 % nachgewiesen werden, in Augen mit einer trockenen AMD nur in 10% der Fälle.⁵³

In der ersten Studie von 2007 wurden drei mögliche Pathomechanismen genannt, die erklären könnten, wie der noch anliegende Glaskörper in der Entwicklung oder Progression der AMD eine Rolle spielen könnte. Diese drei Mechanismen sollen hier genannt und mit einer vierten zusammen kurz vorgestellt werden.³⁸

Krebs und Binder stellten einerseits die Hypothese auf, dass der Glaskörper möglicherweise durch den Zug an der Makula eine chronische subklinische Entzündung in der Retina induziert, welche dann einen entscheidenden Teil in der Entwicklung einer AMD spielt. Unterstützung fand diese These der Rolle der Entzündungsreaktion in der Entwicklung einer AMD bereits in den Arbeiten von Donoso et al. sowie Hageman und Johnson.^{17, 19}

Die zweite Hypothese geht davon aus, dass das Vorhandensein des nicht abgelösten Glaskörpers an der Retina einen Einfluss auf die Ernährung der metabolisch aktiven Zellen in der Makula hat, was zum Beispiel die normale Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen betrifft, welche durch das veränderte Gewebe der inneren begrenzenden Membran der Retina behindert werden kann. Sebag und Hagemann haben in ihrer Arbeit bereits festgestellt, dass die Struktur, der embryonale Ursprung und die molekulare Beschaffenheit der inneren begrenzenden Membran mit der der Bruch – Membran zu vergleichen ist. Folglich kann man davon

ausgehen, dass genetische Effekte, Entzündungsreaktionen und Alterungseffekte die gleiche Auswirkung auf diese beiden Schichten haben.⁵⁸

Die dritte Hypothese sieht die Bindung von proangiogenetischen Cytokinen an die Kollagenfibrillen des Glaskörpers als eine weitere Möglichkeit an, wie eine hintere Glaskörperabhebung die Entwicklung einer AMD begünstigen kann. Zu diesen Cytokinen zählt auch das Gefäßwachstumshormon VEGF. Zu der Bindung kommt es erst, wenn die Kollagenfibrillen im Alter umgebaut werden, was ebenfalls der entscheidende Schritt zu der Verflüssigung und der Ablösung des Glaskörpers ist.⁹

Eine neue vierte Hypothese, welche der Arbeit von Schulze et al.⁵⁷ entnommen ist, sieht ein komplexes Zusammenspiel einzelner Faktoren bei der Entwicklung einer AMD vor, welche außer den bisher bekannten Risikofaktoren auch die Rolle einer kontraktilen Kraft, welche an der Makula ansetzt, berücksichtigt. Diese Hypothese stellt als eine der Kernaussagen fest, dass außer den bisher bekannten Einflüssen auf die Entwicklung einer AMD, wie zum Beispiel genetische Veranlagung oder den bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, ebenso der konstante mechanische Zug des Glaskörpers an der Makula im Rahmen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung eine Rolle bei der Entwicklung der AMD spielt. Hierzu werden die Ergebnisse aus insgesamt über 10 Jahren Forschung kombiniert.

Schulze et al. verbanden im Rahmen ihres Artikels Erkenntnisse von Ozaki, Seko, Johnson, Schlingemann, Holz sowie Pauleikhoff miteinander. Zentraler Ansatz ist die Ursache der Bildung des proangiogenetischen Hormons VEGF (vascular endothelial growth factor). Die Rolle von VEGF bei der Entwicklung einer AMD wurde schon früher beschrieben und ist heute auch der entscheidende Ansatz bei der Behandlung der exsudativen Form der AMD.^{47, 1} Ozaki hatte schon 1996 festgestellt, dass die intraokulare Gabe von VEGF bei Hasen und Primaten zu Veränderungen an den Gefäßen bis hin zu der Entwicklung einer CNV führt, welche ebenfalls zu einem Zusammenbruch der Blut – Retina – Schranke führt. Dies wiederum macht die Einwanderung von Entzündungszellen möglich. Doch war Ozaki zu diesem Zeitpunkt unklar, warum das VEGF vermehrt gebildet wird.⁴⁷ Holz et al. postulierten, dass die Ursache der Entwicklung einer CNV in Rahmen einer AMD hauptsächlich in der Imbalance der Hormone VEGF und PEDF (Pigmental epithelialderived factor) zu finden ist. VEGF wird hierbei überexprimiert und PEDF nur vermindert gebildet.²²

In einem gesunden Auge ist die Bruch – Membran gefäßlos und das RPE sezerniert nur an seiner basalen Seite VEGF, welches für die Struktur der Choriokapillaren

wichtig ist. In den beschriebenen Fällen der CNV jedoch produzierte das RPE viel mehr VEGF als normal, jedoch konnte auch hier die genaue Ursache dafür nicht gefunden werden. Schlingemann beschrieb in seiner Studie verschiedene Ursachen, die eine solch erhöhte Produktion von VEGF mit gleichzeitiger verminderter Bildung von PEDF erklären könnten, welches eine Verschiebung der Balance hin zu den pro-angiogenetischen Faktoren bedeutet.⁵⁴ Neben weiteren möglichen Faktoren wie der Wirkung von chronischer Entzündung und oxidativem Stress auf die Ausschüttung von VEGF, wurden Alterveränderungen an der Bruch – Membran als mögliche Ursache diskutiert.⁵⁴ Wie oben bereits erwähnt, produziert das RPE im gesunden Auge eine basale Rate an VEGF, um die fenestrierte Struktur der Choriokapillaren zu gewährleisten. Schlingemann geht davon aus, dass Altersveränderungen an der Bruch – Membran dazu führen, dass das produzierte VEGF nicht mehr zu den Choriokapillaren gelangen kann und somit auch nicht mehr die Funktion derselbigen aufrecht erhalten kann. Dies führt wiederum zu einer Atrophie der Kapillaren und somit zu einer Hypoxie des RPE, welches darauf mit der vermehrten Ausschüttung von VEGF reagiert, was, wie von Holz beschrieben, zu der Entwicklung einer CNV führen kann. Wenn man jetzt noch die Ergebnisse der Studie von Seko hinzuzieht, so lassen sich Zusammenhänge zwischen der Adhäsion und des Zuges des Glaskörpers an der Makula und der Entwicklung einer AMD erkennen. Seko et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkung von mechanischem Stress auf die Produktion und Sezernierung von VEGF.⁵⁶ Hierzu dehnten sie in vitro RPE Zellen von Ratten unterschiedlich lange Zeit. Es zeigte sich, dass das RPE, je länger es gedehnt wird, mehr VEGF produziert. Nach einer Stunde Dehnung wurde nur unwesentlich mehr VEGF produziert, nach 24 Stunden jedoch fast mehr als das doppelte der basalen Rate. Längerfristiger mechanischer Stress führt nach Seko nicht nur zu der erhöhten Ausschüttung von VEGF und damit zu einem erhöhten Risiko einer Neovaskularisation, sondern auch zu einer Störung der Blut – Retina – Schranke, welche auch hier wieder das Einwandern von Entzündungszellen ermöglicht.

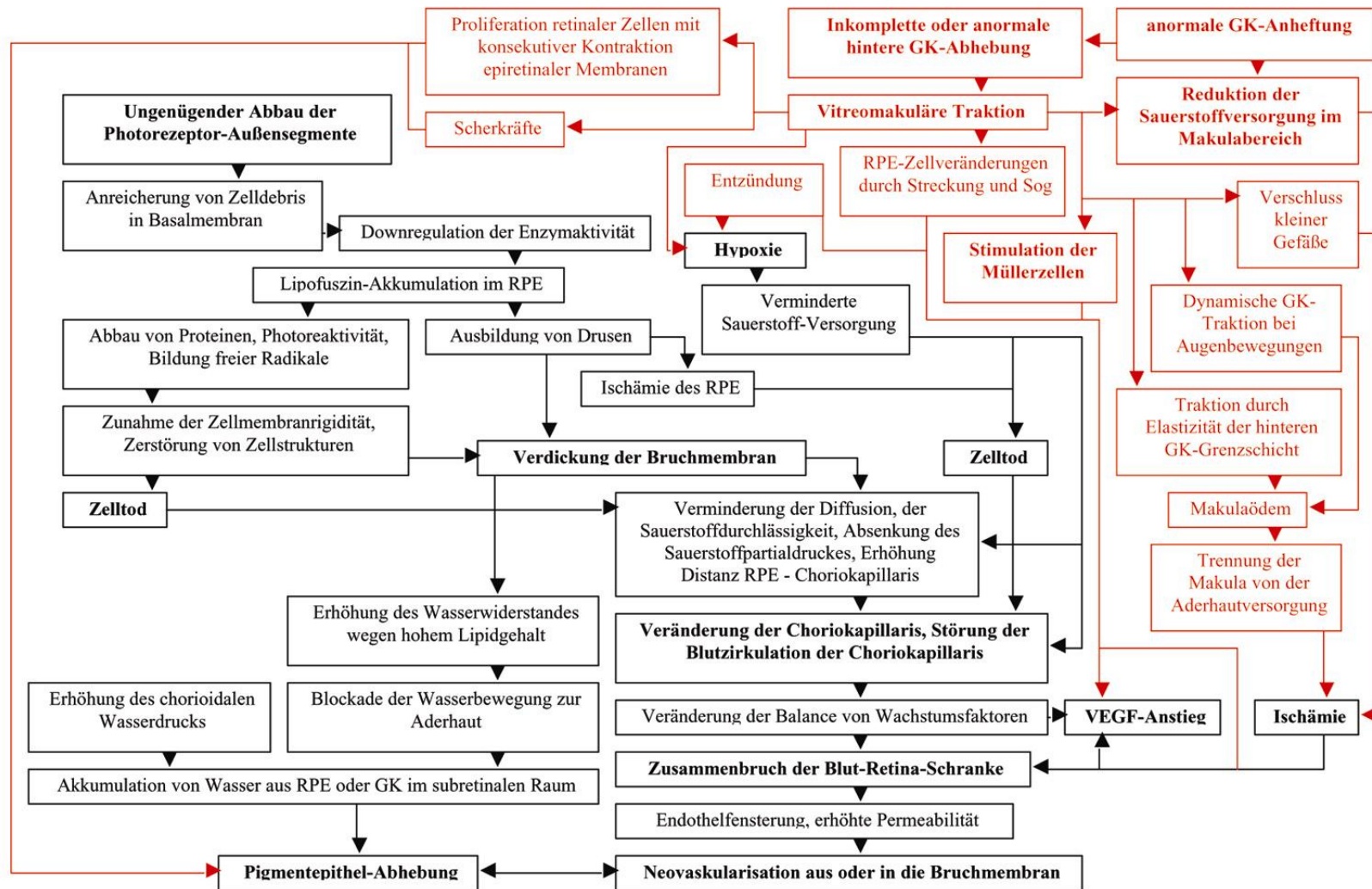
Schulze kombiniert diese Erkenntnis, dass sowohl oxidativer Stress wie auch mechanischer Stress über die Stimulierung der Müllerzellen eine erhöhte Ausschüttung von VEGF bedingen können und beide Ursache einer subklinischen Entzündung sein können, mit den Erkenntnissen von Pauleikhoff welcher in seiner Arbeit die Zusammensetzung von Drusen in Augen mit AMD beschreibt.⁴⁹

Pauleikhoff fand heraus, dass der Inhalt von Drusen größtenteils Immunkomplexen entspricht, was wiederum auf eine chronische subklinische Entzündung hindeutet.

Folglich kann der Zug des nicht vollständig abgehobenen Glaskörpers an der Makula neben den von Krebs und Binder ³⁸ vermuteten Mechanismen auf zwei weitere Arten Einfluss auf die Entwicklung einer AMD haben. Einerseits, indem der mechanische Stress direkt die Sezernierung von VEGF fördert und andererseits, indem der mechanische Stress zur Ausbildung einer chronischen Entzündungsreaktion führt ⁶³, die wiederum Ursache für die Entwicklung einer AMD sein kann. ⁴⁹

Diese Erkenntnisse wurden von Schulze et al. in einem Diagramm zusammengefasst, welches das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren verdeutlicht (siehe Abbildung aus Schulze (2008)).

Zusammenfassend sind Schulze et al. in Übereinstimmung mit Spaide et al. zu dem Schluss gekommen, dass das Vorliegen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung nicht alleine eine AMD auslösen kann. Allerdings kann der Zug an der Makula durch den noch anliegenden Glaskörper andere Prozesse, welche beispielsweise durch genetische Disposition, das Vorliegen von Risikofaktoren oder eine subklinische chronische Entzündung ausgelöst wurden, zu einer Entstehung der AMD beitragen, verstärken. ^{57,65}

Abbildung aus Schulze (2008) ⁵⁷

Nicht unerwähnt darf jedoch eine Studie bleiben, welche dieser Erkenntnis und denen in dieser Arbeit vorgestellten Hypothesen zu widersprechen scheint. Hayreh et al. führten 2004 eine Studie durch, um die klinische Relevanz der vollständigen hinteren Glaskörperabhebung zu untersuchen.²¹ Sie führten diese Studie an 1481 Patienten durch und untersuchten ein breites Spektrum von Patienten mit verschiedenen Krankheiten auf das Vorliegen einer vollständigen hinteren Glaskörperabhebung. Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen Alter, Refraktionsgrad, Katarakt - Operation, Diabetes Mellitus, Hypertonie, Traumata am Auge, Glaskörperblutung, Erkrankungen der Retina (AMD) und anteriorer ischämischer Optikus Neuropathie (AION) herauszufinden. Ergebnis der Studie war, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer unvollständigen Glaskörperabhebung und dem Alter, Geschlecht, dem Grad an Myopie und einer chirurgisch hergestellten Aphakie bestand. Eine vollständige Ablösung des Glaskörpers von der Retina trat häufiger bilateral auf als unilateral. In Augen mit AION, diabetischer Retinopathie, Neovaskularisationen im Bereich der Sehnervenscheibe und retinalen Neovaskularisationen kam eine vollständige hintere Glaskörperabhebung seltener vor. Bei Patienten, die an einem Makulaforamen, Makulaödem, Verschlüssen der retinalen Gefäße, einem Offenwinkelglaukom oder einer AMD erkrankt waren, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Augen, in denen der Glaskörper vollständig abgelöst oder noch anliegend war, ermitteln. Dieses Ergebnis und die große Zahl an Patienten könnten den Schluss zulassen, dass es bei den kleineren Studien zu einer statistisch nicht ermittelbaren fälschlichen Häufung von AMD Fällen bei unvollständig abgelösten Glaskörper gekommen war. Wenn man sich jedoch genauer mit der Studie von Hayreh beschäftigt, so fallen hier einige Punkte auf, welche die Aussagekraft der Studie relativieren. Zunächst ist nur bei 37 Augen der untersuchten 1481 Patienten eine AMD festgestellt worden, welches den scheinbaren Vorteil des größeren Patientengutes wieder relativiert. Von diesen 37 Augen wurde bei 23 Augen (62%) eine vollständige hintere Glaskörperabhebung festgestellt. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass zur Feststellung, ob der Glaskörper bei den Patienten noch anlag oder bereits abgehoben war, nur eine direkte und indirekte Ophthalmoskopie unter der Benutzung einer Hruby Linse vorgenommen wurde. Es wurden weder eine Ultraschalluntersuchung noch eine OCT Aufnahme der Makularegion vorgenommen, um evtl. verbliebene Anheftungen des vitrealen Kortex an der Makula festzustellen.

Uchino und Schulze stellten in ihren Arbeiten fest, dass funduskopisch öfter das Bild einer vollständigen hinteren Glaskörperabhebung vorliegen kann, allerdings dennoch Verbindungen zwischen dem vitrealen Kortex und der Makula bestehen, welche weiterhin einen Zug auf die Makula ausüben können.^{57, 68} Zudem stellt die von uns unterstützte Hypothese nicht fest, dass die unvollständige hintere Glaskörperabhebung alleinige Ursache der Entwicklung einer AMD ist, sondern dass sie im Zusammenspiel mit anderen Faktoren eine sich entwickelnde AMD beschleunigen oder verschlimmern kann. Dahingehend lässt sich über die Relevanz dieser Arbeit in Bezug auf das Gesamtbild sicherlich diskutieren und es bleibt abschließend zu sagen, dass in diesem Bereich sicherlich noch weiterer Forschungsbedarf besonders anhand von großen Studien besteht, denen eine ausführliche Diagnostik des Status des hinteren Glaskörpers zugrunde liegen sollte.

6. Zusammenfassung und praktische Schlussfolgerung

6.1. Zusammenfassung

Die Altersbezogene Makuladegeneration ist die häufigste Erblindungsursache in der westlichen Welt ab einem Alter von 65. Sie ist gekennzeichnet durch einen Verlauf in unterschiedlichen Schweregraden, abhängig von der vorliegenden Form der AMD und der damit verbundenen Ausprägungsform einer leichten Sehbeeinträchtigung bis hin zur fast vollständigen Erblindung.

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang der Interaktion des Glaskörpers mit der Makula besonders im Hinblick auf die Entwicklung einer AMD zu untersuchen.

Insgesamt wurden in dieser Studie 42 Augen von 21 auf jeweils einem Auge vitrektomierten Patienten auf das Vorliegen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung sowie einer AMD mittels einer Funduskopie, einer Fluoreszenz - Angiographie, einer Ultraschalluntersuchung und einer OCT - Aufnahme beider Augen untersucht. Dabei zeigte sich nur bei den 5 Augen, bei denen der Glaskörper nicht entfernt worden war und noch vollständig oder partiell an der Makula anlag, die frühe trockene Form einer AMD. Alle anderen 37 Augen, in denen der Glaskörper entweder entfernt wurde oder sich vollständig von der Makula abgelöst hatte, zeigten keinerlei Anzeichen einer AMD.

Als Fazit dieser Arbeit kann man sagen, dass die genaue Ursache einer AMD zwar auch weiterhin unklar bleibt, jedoch hat sich in den letzten Jahren zunehmend gezeigt, dass auch dem Glaskörper eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer AMD zugeschrieben werden kann. Dem genauen Mechanismus müssen sich die zukünftigen Forschungsarbeiten verstärkt widmen.

In dieser Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer unvollständigen hinteren Glaskörperabhebung und der frühen Form einer AMD nachgewiesen. Die unvollständige hintere Glaskörperabhebung kann sicherlich nicht als alleinige Ursache einer AMD angesehen werden, doch im Zusammenspiel mit anderen Faktoren scheint sie einen großen Einfluss zu besitzen.

Diese Studie stellt mit ihrer geringen Anzahl an Patienten jedoch nur einen Anfang dar und es sind noch viele große Studien mit besten diagnostischen Mitteln notwendig, um die genaue Rolle der unvollständigen Glaskörperabhebung bei der Entwicklung einer AMD zu evaluieren.

6.2. Ausblick auf neue Therapieverfahren

Auch wenn der genaue Zusammenhang und Pathomechanismus zwischen dem Anliegen des Glaskörpers an der Makula und der Entwicklung einer AMD noch nicht vollständig verstanden ist, so ist zumindest klar geworden, dass eine unvollständige Ablösung des Glaskörpers ein Risikofaktor für das Auftreten und das weitere Fortschreiten einer AMD darstellt.

Da bisherige Methoden wie die Pars – Plana - Vitrektomie sehr invasiv sind und mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen können, ist die prophylaktische Entfernung des Glaskörpers bei Augen mit einer AMD wohl nicht zu empfehlen. Jedoch zeigen neueste Studien eine nicht - invasive medikamentöse Methode, den Glaskörper vollständig von der Makula abzulösen, auf.^{55, 56, 57, 61}

Diese Methode der medikamentösen Vitreolyse befindet sich zwar noch in den Anfängen, gibt aber einen vielversprechenden Ausblick auf die Möglichkeiten, welche sich in der Therapie der AMD ergeben könnten, sollte sich die unvollständige Ablösung des Glaskörpers von der Makula weiterhin als wichtiger Faktor in der Entwicklung und dem Fortschreiten einer AMD erweisen.

7. Danksagung

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Kroll, Direktor des Medizinischen Zentrums für Augenheilkunde in Marburg für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können. Ferner für die Bereitstellung der Materialien und die Arbeitskraft seiner Mitarbeiter, sowie dem angenehmen Umfeld, welches ich in der Augenklinik jederzeit vorfand.

Ein ganz großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. S. Schulze, der immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatte, mich tatkräftig in allem unterstützte, wo ich selbst nicht weiterwusste und es schaffte, selbst wenn er sehr wenig Zeit hatte, immer noch ein paar Minuten für ein Gespräch mit mir zu finden. Ohne ihn wäre das Verfassen dieser Dissertation für mich fast unmöglich erschienen. Die unkomplizierte und offene Art, mit der er sich um mich kümmerte, bestärkte mich ein um das andere Mal, diese Arbeit so durchzuführen, wie sie nun abschließend vorliegt und nicht zwischendurch daran zu verzweifeln.

Weiterhin gilt mein spezieller Dank dem Team der Poliklinik, den Schwestern und Ärzten sowie unserem Photographen und unserem Archivar hier in der Poliklinik in Marburg, die mir viel zusätzliche Arbeit abnahmen, mich und mit mir meine Patienten nie lange warten ließen und mir ebenfalls tatkräftig bei auftretenden Problemen zur Seite standen. Ohne sie wäre alles sehr viel langwieriger und schwieriger geworden.

Meinen Eltern Annemarie und Ulrich danke ich schließlich für all die wertvolle und tatkräftige Unterstützung, die sie mir nicht nur während den Jahren der Dissertation, sondern in den gesamten Jahren meines Studiums entgegenbrachten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Lena für all die Kraft und Liebe, die sie mir jeden Tag gibt.

8. Literaturangaben

1)

Adamis, Shima 2005

The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease.

Retina, 25: S. 111–118

2)

Edwards, et al. 2005

Complement factor H polymorphism and Age-Related Macular Degeneration.

Science, 308: S. 421

3)

Allikmets, Shroyer, Singh et al. 1997

Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration.

Science, 277: S. 1805–1807

4)

Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001

The AREDS Study Group, a randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, β -carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss.

AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol, 119: S. 1417–1436

5)

Augustin, Scholl, Kirchhof 2009

Treatment of neovascular age-related macular degeneration: Current therapies.

Clinical Ophthalmology, 3: S. 175–182

6)

Baatz H et al. 2009

Komplementfaktor-Polymorphismen und altersassoziierte Makuladegeneration in einer Gruppe deutscher Patienten.

Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde, 226: S. 654–658

7)

Bailey, Kanuga, Romero, Greenwood, Luthert, Cheetham 2004

Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells.

Invest Ophthalmol Vis Sci, 45: S. 675–684

8)

Beatty, Koh, Phil, Henson, Boulton 2000

The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration.

Surv Ophthalmol, 45: S. 115–134

9)

Bishop, Holmes, Kadler, McLeod, Bos 2004

Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils.

Invest Ophthalmol Vis Sci, 45: S. 1041–1046

10)

Bressler 2004

Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness.

JAMA, 291: S. 1900 –1901

11)

Bylsma, Guymer 2005

Treatment of age-related macular degeneration

Clin Exp Optom, 88: 5: S. 322–334

12)

Capeans et al. 1998

Comparative study of incomplete posterior vitreous detachment as a risk factor for proliferative vitreoretinopathy.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 236: S. 481–485

13)

Chong et al. 2008

Alcohol consumption and the risk of Age-Related Macular Degeneration:

A systematic review and meta-analysis

Am J Ophthalmol, 145: S. 707–715

14)

Cook, Patel, Tufail 2008

Age-related macular degeneration: diagnosis and management.

British Medical Bulletin, 85: S. 127–149

15)

Ditmar, Holz 2008

Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde

Buch, Springer Verlag 2008

16)

Doi, Uemura, Nakao, Sakamoto 2005

Vitreomacular adhesion and the defect in posterior vitreous cortex visualized by triamcinolone-assisted vitrectomy.

Retina, 25: S. 742–745

17)

Donoso, Kim, Frost, Callahan, Hageman 2006

The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration.

Surv Ophthalmol, 51: S. 137–152

18)

Ferris 3rd, Fine, Hyman 1984

Age related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy.

Arch Ophthalmol, 102: S. 1640-1642

19)

Hageman, Luthert, Victor Chong, Johnson, Anderson, Mullins 2001

An integrated hypothesis that considers drusen as immune-mediated processes at the RPE / Bruch's membrane interface in ageing and age-related macular degeneration.

Prog Ret Eye Res, 20: S. 705–732

20)

Haines, Hauser, Schmidt et al. 2005

Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration.

Science, 308: S. 419–421

21)

Hayreh, Jonas 2004

Posterior vitreous detachment: clinical correlations.

Ophthalmologica, 18: S. 333–343

22)

Holz, Pauleikhoff, Klein, Bird 2004

Pathogenesis of lesions in age-related macular disease.

Am J Ophthalmol, 137: S. 504–510

23)

Holz, Helb, Bindewald-Wittich, Scholl 2006

Moderne Arzneimitteltherapie der altersabhängigen Makuladegeneration

Internist, 47: S. 192–198

24)

Hörle et al. 2002

Effect of pars plana vitrectomy for proliferative diabetic vitreoretinopathy on preexisting diabetic maculopathy.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 240: S. 197–201

25)

Hubschmann, Reddy, Schwartz, 2009

Age-related macular degeneration: current treatments

Clinical Ophthalmology, 3: S. 155–166

26)

Hughes et al. 2007

Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Risk Based on CFH, LOC387715/HTRA1, and Smoking

PLoS Medicine, Volume 4, Issue 12: S. 355

27)

Issa, Scholl, Holz, Knolle, Kurts 2005

Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Ophthalmologe 102: S. 1036–1042

28)

Jalkh, Takahashi, Topilow et al. 1982

Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy.

Arch Ophthalmol, 100: S. 432–434

29)

Johnson MW 2005

Perifoveal vitreous detachment and its macular complications.

Trans Am Ophthalmol Soc, 103: S. 537–567

30)

Joussen, Bornfeld 2009

The treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration

Deutsches Ärzteblatt Int, 106(18): S. 312–7

31)

Khan, Thurlby, Shahid, Clayton, Yates, Bradley, Moore, Bird 2006

Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation

Br. J. Ophthalmol, 90: S. 75-80

32)

Klein, Klein, Linton 1992

Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.

Ophthalmology, 99: S. 933– 943

33)

Klein S, Klein BE, Jensen, Meuer 1997

The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.

Ophthalmology, 104: S. 7–21

34)

Klein, Peto, Bird, Vannewkirk 2004

The epidemiology of age-related macular degeneration.

Am J Ophthalmol, 137: 486–495

35)

Klein, et al. 2005

Complement factor H polymorphism in Age-Related Macular Degeneration

Science, 308 : S. 385

36)

Klein et al. 2006

Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 racial/ethnic groups
in the multi-ethnic study of atherosclerosis
Ophthalmology, 113: S. 373–380

37)

Knauer, N. Pfeiffer 2006

Erblindung in Deutschland heute und 2030
Ophthalmologie, 103: S. 735–741

38)

Krebs, Brannath, Glittenberg, Zeiler, Sebag & Binder 2007

Posterior macular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular
degeneration?
Am J Ophthalmol, 144: S. 741–746

39)

Krishnaiah, Das, Nirmalan, Nutheti, Shamanna, Rao, Thomas 2005

Risk factors for Age-Related Macular Degeneration:
Findings from the Andhra Pradesh Eye Disease Study in South India
Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: S. 4442–4449

40)

Matsuoka, Ogata, Otsuji, Nishimura, Takahashi, Matsumura 2004

Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in
choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy
Br. J. Ophthalmol., 88: S. 809-815

41)

Mekjavic, Kraut et al. 2009

Efficacy of 12-month treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal
bevacizumab based on individually determined injection strategies after three consecutive monthly
injections

DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01740.x

42)

Melamud, Stinett, Fekrat 2008

Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration with intravitreal Bevacizumab: Efficacy of three consecutive monthly injections

DOI:10.1016/j.ajo.2008.03.014

43)

Mojana, L. Cheng, et al. 2008

The role of abnormal vitreomacular adhesion in Age-related Macular Degeneration: Spectral optical coherence tomography and surgical results

Am J Ophthalmol, 146: S. 218 –227

44)

Neuner, Komm, Wellmann, Pauleikhoff et al. 2009

Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration—Results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies

Addictive Behaviors; Volume 34, Issue 11: S. 938-947

45)

Nussenblatt and Frederick Ferris III 2007

Perspectives: Age-related Macular Degeneration and the immune response: Implications for therapy

Am J Ophthalmol, 144: S. 618–626

46)

Ondes, Yilmaz, Acar MA, Unlu", Kocaoglan, H & Arsan AK 2000

Role of the vitreous in age-related macular degeneration.

Jpn J Ophthalmol, 44: S. 91–93

47)

Ozaki, Hayashi, Viores, Moromizato, Campochiaro, Oshima 1997

Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood – retinal barrier in rabbits and primates.

Exp Eye Res, 64: S. 505–517

48)

Patel, Adewoyin, Chong 2007

Age-related macular degeneration: A perspective on genetic studies

Eye 2007, doi:10.1038/sj.eye.6702844

49)

Pauleikhoff et al, 2007

50)

Pauleikhoff Scheider 2009

Neovaskuläre altersabhängige Makula Degeneration - Beeinträchtigung der Lebensqualität und ihre finanziellen Auswirkungen

Ophthalmologe, 106: S. 242–251

51)

Ramrattan et al. 1994

Morphometric analysis of Bruch's Membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging

Invest Ophthalmol Vis Sci., 35: S. 2857-2864

52)

Resnikoff, Pascolini, Etya'ale et al. 2004

Global data on visual impairment in the year 2002.

Bull World Health Organ, 82: S. 844–851

53)

Robinson, Krebs, Binder 2009

Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration.

Am J Ophthalmol, 148(1): S. 79-82

54)

Schlingemann RO 2004

Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 242: S. 91–101

55)

Schmidt-Erfurth, Richard, Augustin et al. 2007

Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration.

Acta Ophthalmol Scand, 85: S. 486–494

56)

Schmidt, Mennel, Hörle, Meyer 2006

High incidence of vitreomacular traction in recurrent choroidal neovascularisation after repeated photodynamic therapy

Br. J. Ophthalmol., 90: S. 1361-1362

57)

Schulze 2008

Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration

Acta Ophthalmologica, doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01210.x

58)

Sebag & Hageman 2000

Interfaces.

Eur J Ophthalmol, 10: S. 1–3

59)

Sebag J 2004

Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreoretinal disease.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 242: S. 690–698

60)

Sebag et al.

Macula holes and macular pucker : The role of vitreoschisis as imaged by OCT

Trans Am Ophthalmol Soc, 105: S. 121-131

61)

Sebag 2008

Vitreoschisis

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 246: S. 329–332

62)

Seddon, Cote, Page, Aggen, Neale 2005

The US twin study of age-related macular degeneration:

Relative roles of genetic and environmental influences.

Arch Ophthalmol, 123: S. 321–327

63)

Seko et al.1999

Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to RPE of the rat in vitro.

Invest Ophthalmol Vis Sci., 40: S. 3287–3291

64)

Smith, Assink, Klein 2001

Risk factors for Age-related Macular Degeneration. Pooled findings from three continents.

Ophthalmology, 108: S. 697–704

65)

Spaide, Armstrong, Browne 2003

Choroidal neovascularization in age-related macular degeneration – what is the cause?

Retina, 23: S. 595–614

66)

Topouzis, Anastasopoulos, Augood, et al. 2009

Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study

Br J Ophthalmol, 93: S. 1037-1041

67)

Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group 2001

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of two randomized clinical trials-TAP report 2.

Archives of Ophthalmology, 119(2): S. 198–207

68)

Uchino, Uemura, Ohba 2001

Initial stage of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography.

Arch Ophthalmol, 119: 1475–1479

69)

VanNewkirk, Weih, McCarty, Taylor 2001

Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: The Visual Impairment Project.

Ophthalmology, 108: S. 960-967

70)

Virgili, Do, Bressler, Menchini 2007

New therapies for neovascular age-related macular degeneration: critical appraisal of the current evidence.

Acta Ophthalmol Scand, 85: S. 6–20

71)

Weber-Krause, Eckardt 1996

Häufigkeit einer hinteren Glaskörperabhebung bei Augen mit und ohne altersabhängige Makuladegeneration

Der Ophthalmologe, 93: S. 660 – 665

72)

Weber-Krause, Eckardt 1997

Häufigkeit einer hinteren Glaskörperabhebung im Alter

Ophthalmologe, 94: S. 619–623

73)

Wysong, Lee et al. 2009

Longitudinal Incidence of Adverse Outcomes of Age-Related Macular Degeneration

Arch Ophthalmol., 127(3): S. 320-327

74)

Zhanga, Jian-xing Mab 2007

Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy.

Progress in Retinal and Eye Research, 26: S. 1–37

Verzeichnis der akademischen Lehrer:**Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:**

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Barth, Becker, Benes, Berger, Bertalanffy, Beul, Bien, Boudriot, Busch, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Duda, Eilers, Feuser, Fritz, Funck, Gemsa, Gerdes, Geus, Gotzen, Griss, Grimm, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Hellinger, Hellwig, Hertl, Herzum, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Hörle, Hoyer, Huber, Jungclas, Kalder, Klaus, Klenk, Klose, Koch, Koolman, König, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kühn, Lammel, Lengsfeld, Likoyiannis, Lang, Langer, Lill, Lohoff, Lotz, Löffler, Maisch, Mandrek, Mann, Max, McGregor, Meier, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Nachtigall, Neubauer, Oertel, Olbert, Reinalter, Remschmidt, Renz, Rothmund, Röhm, Röper, Schäfer, Schierl, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneyer, Schulze, Schultz, Schwarz, Seitz, Sekundo, Seyberth, Steiniger, Stiletto, Strempel, Studer, Sundermeyer, Sure, Suske, Thomas, Varga, Vogelmaier, Vogt, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wilke, Wirth, Wulf

In Fulda die Herren:

Bonzel, Dörge, Greim, Hellinger, Hessmann, Jaspersen, Kaufmann, Repp

Danksagung:

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Kroll, Direktor des Medizinischen Zentrums für Augenheilkunde in Marburg für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können. Ferner für die Bereitstellung der Materialien und die Arbeitskraft seiner Mitarbeiter, sowie dem angenehmen Umfeld, welches ich in der Augenklinik jederzeit vorfand.

Ein ganz großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. S. Schulze, der immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatte, mich tatkräftig in allem unterstützte, wo ich selbst nicht weiterwusste und es schaffte, selbst wenn er sehr wenig Zeit hatte, immer noch ein paar Minuten für ein Gespräch mit mir zu finden. Ohne ihn wäre das Verfassen dieser Dissertation für mich fast unmöglich erschienen. Die unkomplizierte und offene Art, mit der er sich um mich kümmerte, bestärkte mich ein um das andere Mal, diese Arbeit so durchzuführen, wie sie nun abschließend vorliegt und nicht zwischendurch daran zu verzweifeln.

Weiterhin gilt mein spezieller Dank dem Team der Poliklinik, den Schwestern und Ärzten sowie unserem Photographen und unserem Archivar hier in der Poliklinik in Marburg, die mir viel zusätzliche Arbeit abnahmen, mich und mit mir meine Patienten nie lange warten ließen und mir ebenfalls tatkräftig bei auftretenden Problemen zur Seite standen. Ohne sie wäre alles sehr viel langwieriger und schwieriger geworden.

Meinen Eltern Annemarie und Ulrich danke ich schließlich für all die wertvolle und tatkräftige Unterstützung, die sie mir nicht nur während den Jahren der Dissertation, sondern in den gesamten Jahren meines Studiums entgegenbrachten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Lena für all die Kraft und Liebe, die sie mir jeden Tag gibt.